

特表平7-502890

第1部門第1区分

(43) 公表日 平成7年(1995)3月30日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	F I
C 1 2 P 21/02		C 9282-4B	
A 6 1 K 39/35	A B F	9284-4C	
C 1 2 N 15/09	Z N A		
G 0 1 N 33/53		Q 8310-2J	
		9050-4B	
		C 1 2 N 15/00	Z N A A
	審査請求	未請求	予備審査請求 有 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-507733
 (86) (22) 出願日 平成4年(1992)10月15日
 (85) 翻訳文提出日 平成6年(1994)4月15日
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 2 / 0 8 6 3 7
 (87) 国際公開番号 W O 9 3 / 0 8 2 7 9
 (87) 国際公開日 平成5年(1993)4月29日
 (31) 優先権主張番号 7 7 7 , 8 5 9
 (32) 優先日 1991年10月16日
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)
 (31) 優先権主張番号 8 8 1 , 3 9 6
 (32) 優先日 1992年5月8日
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 イミユロジク・フアーマシューチカル・コーポレーション
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州02154ウオルサム・リンカーンストリート610
 (72) 発明者 ガーマン, リチャード・デイ
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州02174アーリントン・フェツセンデンロード21
 (72) 発明者 グリーンスティン, ジュリア・エル
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州02165ウエストニュートン・マウントバーノンストリート174
 (74) 代理人 弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ダーマトファゴイデス (D e r m a t o p h a g o i d e s) (家ほこりダニ) からの主要なアレルギーのT細胞エピトープ

(57) 【要約】

本発明は、ダーマトファゴイデス (D e r m a t o p h a g o i d e s) 属の主要なタンパク質アレルギーの単離されたペプチドを提供する。本発明の範囲内のペプチドは、少なくとも1つのT細胞エピトープ、あるいは好ましくはアレルギーD e r p I、D e r p I I、D e r f I、またはD e r f I Iから選択されるタンパク質アレルギーの少なくとも2つのT細胞エピトープからなる。本発明は、また、対応する天然に見いだされるアレルギーまたはその一部分と同様なまたは増強された治療的性質を有するが、副作用が減少した修飾されたペプチドに関する。本発明は、さらに、本発明のペプチドをコードする核酸配列を提供する。個体における家ほこりダニに対する感受性を処置または診断する方法および本発明の1または2以上のペプチドからなる治療用組成物が、また、提供される。

1. ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属のタンパク質アレルゲンの少なくとも1つのT細胞エピトープを含んでなり、前記タンパク質アレルゲンに対して感受性の個体の集団において測定して、少なくとも約150の陽性指数および少なくとも約4.0の平均T細胞刺激指数を有する、ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属のタンパク質アレルゲンの単離されたペプチド。

2. DP 1-1 (配列識別番号: 9); DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27); DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28); DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33); DP 1-23. 2 (配列識別番号: 34); DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36); および DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37) から成る群より選択される請求の範囲1の単離されたペプチド。

3. 第3図および第4図に示す DP 1-21. 2、DP 1-23. 1、DP 1-26. 1、DP 1-20. 6、DP 1-22. 2、DP 1-25. 2 および DP 1-22. 2 から成る群より選択される請求の範囲1の単離されたペプチド。

4. ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属のタンパク質アレルゲンに対して感受性の個体の相当な百分率において前記タンパク質アレルゲンに対して特異的な免疫グロブリンEに結合しないか、あるいは前記免疫グロブリンEへの前記ペプチドの結合が起こる場合、このような結合は前記タンパク質アレルゲンに対して感受性の個体の相当な百分率においてマスト細胞または好塩基性細胞からのメディエーターの放出を生じない、請求の範囲1の単離されたペプチド。

- i) DP 1-14 (配列識別番号: 18);
- j) DP 1-15 (配列識別番号: 19);
- k) DP 1-6. 1 (配列識別番号: 20);
- l) DP 1-7. 1 (配列識別番号: 21);
- m) DP 1-8 (配列識別番号: 22);
- n) DP 1-9 (配列識別番号: 23);
- o) DP 1-16 (配列識別番号: 24);
- p) DP 1-10 (配列識別番号: 25);
- q) DP 1-17 (配列識別番号: 26);
- r) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27);
- s) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28);
- t) DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29);
- u) DP 1-22. 2 (配列識別番号: 30);
- v) DP 1-22. 3 (配列識別番号: 31);
- w) DP 1-22. 4 (配列識別番号: 32);
- x) DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33);
- y) DP 1-23. 2 (配列識別番号: 34);
- z) DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35);
- a') DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36);
- b') DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);
- c') DP 1-27. 1 (配列識別番号: 38);
- d') DP 1-28. 1 (配列識別番号: 39); およ
- e') DP 1-28. 2 (配列識別番号: 40)

5. ペプチドを誘導するタンパク質アレルゲンが免疫グロブリンEに結合するより実質的に少ない程度で前記免疫グロブリンEに結合する請求の範囲1の単離されたペプチド。

6. 個体の集団が少なくとも9個体である請求の範囲2の単離されたペプチド。

7. 個体の集団が少なくとも29個体である請求の範囲2の単離されたペプチド。

8. 少なくとも2つのT細胞エピトープを含んでなる請求の範囲1の単離されたペプチド。

9. 家ほこりダニ (*house dust mite*) に対して感受性の個体に投与したとき、個体の中にT細胞アネルギーを誘発するか、あるいは個体におけるT細胞のリンホカイン分泌プロファイルを変更する、請求の範囲1の単離されたペプチド。

10. Der p 1 の少なくとも1つのT細胞エピトープからなる Der p 1 の単離されたペプチドのすべてまたは一部分であって、前記ペプチドは、

- a) DP 1-1 (配列識別番号: 9);
- b) DP 1-2 (配列識別番号: 10);
- c) DP 1-3 (配列識別番号: 11);
- d) DP 1-4 (配列識別番号: 12);
- e) DP 1-11. 1 (配列識別番号: 13);
- f) DP 1-12. 1 (配列識別番号: 14);
- g) DP 1-5 (配列識別番号: 15);
- h) DP 1-13 (配列識別番号: 17);

から成る群より選択され、ここで前記ペプチドの前記一部分は、第5図および第13図に示すように、前記ペプチドの平均T細胞刺激指数に等しいか、あるいはそれより大きい平均T細胞刺激指数を有する、Der p 1 の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

11. 少なくとも4.0の平均T細胞刺激指数を有する請求の範囲10の単離されたペプチドの一部分。

12. Der p 1 に対して感受性の個体の相当な百分率において Der p 1 に対して特異的な免疫グロブリンEに結合しないか、あるいは前記免疫グロブリンEへのペプチドまたはその一部分の結合が起こる場合、このような結合は Der p 1 に対して感受性の個体の相当な百分率においてマスト細胞または好塩基性細胞からのメディエーターの放出を生じない、請求の範囲10の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

13. 家ほこりダニに対して感受性の個体に投与したとき、家ほこりダニのアレルゲンに対する個体のアレルギーの応答を変更する請求の範囲10の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

14. 前記一部分が少なくとも15アミノ酸残基を含んでなる請求の範囲10の単離されたペプチドの一部分。

15. 請求の範囲10のペプチドのすべてまたは一部分をエンコードする配列を有する単離された核酸、または前記核酸配列の機能的同等体。

16. 請求の範囲10のペプチドのすべてまたは一部分に対して特異的な抗体と免疫学的に交差反応性である単離されたペプチド。

17. 請求の範囲10のペプチドのすべてまたは一部分と反応性のT細胞と免疫学的に交差反応性である単離されたペプチド。

18. a) DP 1-1 (配列識別番号: 9);
 b) DP 1-2 (配列識別番号: 10);
 c) DP 1-3 (配列識別番号: 11);
 d) DP 1-4 (配列識別番号: 12);
 e) DP 1-11. 1 (配列識別番号: 13);
 f) DP 1-12. 1 (配列識別番号: 14);
 g) DP 1-5 (配列識別番号: 15);
 h) DP 1-13 (配列識別番号: 17);
 i) DP 1-14 (配列識別番号: 18);
 j) DP 1-15 (配列識別番号: 19);
 k) DP 1-6. 1 (配列識別番号: 20);
 l) DP 1-7. 1 (配列識別番号: 21);
 m) DP 1-8 (配列識別番号: 22);
 n) DP 1-9 (配列識別番号: 23);
 o) DP 1-16 (配列識別番号: 24);
 p) DP 1-10 (配列識別番号: 25);
 q) DP 1-17 (配列識別番号: 26);
 r) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27);
 s) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28);
 t) DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29);
 u) DP 1-22. 2 (配列識別番号: 30);
 v) DP 1-22. 3 (配列識別番号: 31);
 w) DP 1-22. 4 (配列識別番号: 32);
 x) DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33);

- l) DP 1-23. 2 (配列識別番号: 34);
 m) DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);
 n) DP 1-27. 1 (配列識別番号: 38);
 o) DP 1-28. 1 (配列識別番号: 39); および

- p) DP 1-28. 2 (配列識別番号: 40)

から成る群より選択される請求の範囲18の単離されたペプチド。

21. 請求の範囲10の修飾されたペプチドまたは修飾された一部分。

22. 請求の範囲18の修飾されたペプチド。

23. 第28図に示すDP 1-23. 1. 1、DP 1-23. 1. 2、DP 1-23. 1. 4から成る群より選択される請求の範囲18の修飾されたペプチド。

24. Der p 1に対して感受性の個体の相当な百分率においてDer p 1に対して特異的な免疫グロブリンEに結合しないか、あるいは前記免疫グロブリンEへのペプチドまたはその一部分の結合が起こる場合、このような結合はDer p 1に対して感受性の個体の相当な百分率においてマスト細胞または好塩基性細胞からのメディエーターの放出を生じない、請求の範囲21の修飾されたペプチドまたは修飾された一部分。

25. 家ほこりダニに対して感受性の個体に投与したとき、家ほこりダニのアレルゲンに対する個体のアレルギーの応答を変更する請求の範囲21の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

26. 少なくとも2つの領域を含んでなり、各領域がダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属のタンパク質アレルゲ

y) DP 1-23. 2 (配列識別番号: 34);

z) DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35);

a') DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36);

b') DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);

c') DP 1-27. 1 (配列識別番号: 38);

d') DP 1-28. 1 (配列識別番号: 39);

e') DP 1-28. 2 (配列識別番号: 40); およ

び

f') DP 1-5. 1 (配列識別番号: 16)

から成る群より選択されるアミノ酸配列に実質的に相当するアミノ酸配列を有するDer p 1の単離されたペプチド。

19. 請求の範囲18のペプチドをエンコードする配列を有する単離された核酸、または前記核酸配列の機能的同等体。

20. a) DP 1-1 (配列識別番号: 9);

b) DP 1-2 (配列識別番号: 10);

c) DP 1-3 (配列識別番号: 11);

d) DP 1-4 (配列識別番号: 12);

e) DP 1-12. 1 (配列識別番号: 14);

f) DP 1-5 (配列識別番号: 15);

g) DP 1-6. 1 (配列識別番号: 20);

h) DP 1-7. 1 (配列識別番号: 21);

i) DP 1-17 (配列識別番号: 26);

j) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27);

k) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28);

ンの少なくとも1つのT細胞エпитープを含有し、前記領域がダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属の同一であるか、あるいは異なるタンパク質アレルゲンから誘導され、前記領域の各々が、

a) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27);

b) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28);

c) DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29);

d) DP 1-22. 2 (配列識別番号: 30);

e) DP 1-22. 3 (配列識別番号: 31);

f) DP 1-22. 4 (配列識別番号: 32);

g) DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33);

h) DP 1-23. 2 (配列識別番号: 34);

i) DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35);

j) DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36);

k) DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);

l) DP 1-27. 1 (配列識別番号: 38);

m) DP 1-28. 1 (配列識別番号: 39);

n) DP 1-28. 2 (配列識別番号: 40);

o) DP 1-1 (配列識別番号: 9);

p) DP 1-1 (配列識別番号: 72);

q) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90);

r) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91);

s) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92);

t) DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93);

u) DF 1-22. 4 (配列識別番号: 94);

v) DF 1-23. 1 (配列識別番号: 95);
 w) DF 1-23. 2 (配列識別番号: 96);
 x) DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97);
 y) DF 1-25. 2 (配列識別番号: 98);
 z) DF 1-26. 1 (配列識別番号: 99);
 a') DF 1-27. 1 (配列識別番号: 100);
 b') DF 1-28. 1 (配列識別番号: 101);
 c') DF 1-28. 2 (配列識別番号: 102);
 d') DP 11-20 (配列識別番号: 50);
 e') DP 11-20. 1 (配列識別番号: 51);
 f') DP 11-20. 2 (配列識別番号: 52);
 g') DP 11-20. 3 (配列識別番号: 53);
 h') DP 11-20. 4 (配列識別番号: 54);
 i') DP 11-20. 5 (配列識別番号: 55);
 j') DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56);
 k') DP 11-1 (配列識別番号: 41);
 l') DP 11-1. 1 (配列識別番号: 57);
 m') DP 11-1. 2 (配列識別番号: 58);
 n') DP 11-2. 1 (配列識別番号: 59);
 o') DP 11-2. 2 (配列識別番号: 60);
 p') DP 11-2. 3 (配列識別番号: 61);
 q') DP 11-21 (配列識別番号: 62);
 r') DP 11-22 (配列識別番号: 63);
 s') DP 11-26 (配列識別番号: 64);

t') DP 11-26. 1 (配列識別番号: 65);
 u') DP 11-23 (配列識別番号: 66);
 v') DP 11-23. 1 (配列識別番号: 67);
 w') DP 11-24 (配列識別番号: 68);
 x') DP 11-25 (配列識別番号: 69);
 y') DP 11-25. 1 (配列識別番号: 70);
 z') DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71);
 a'') DF 11-1 (配列識別番号: 103);
 b'') DF 11-2 (配列識別番号: 104);
 c'') DF 11-13. 1 (配列識別番号: 105);
 d'') DF 11-3. 1 (配列識別番号: 106);
 e'') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107);
 f'') DF 11-4. 3 (配列識別番号: 108);
 g'') DF 11-15 (配列識別番号: 109);
 h'') DF 11-16 (配列識別番号: 110);
 i'') DF 11-17 (配列識別番号: 111);
 j'') DF 11-18 (配列識別番号: 112);
 k'') DF 11-19 (配列識別番号: 113);
 l'') DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114);
 m'') DF 11-21 (配列識別番号: 115); およ

び

n'') DF 11-22 (配列識別番号: 116)

から成る群より選択されるアミノ酸配列のすべてまたは一部分を含んでなる、単離されたペプチド。

27. 前記領域が、

a) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27);
 b) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28);
 c) DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29);
 d) DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33);
 e) DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36);
 f) DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);
 g) DP 1-28. 1 (配列識別番号: 39);
 h) DP 1-1 (配列識別番号: 9);
 i) DP 1-1 (配列識別番号: 72);
 j) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90);
 k) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92);
 l) DF 1-23. 1 (配列識別番号: 95);
 m) DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97);
 n) DP 11-1 (配列識別番号: 41);
 o) DP 11-1. 2 (配列識別番号: 58);
 p) DP 11-2. 0 (配列識別番号: 56);
 q) DP 11-20. 3 (配列識別番号: 53);
 r) DP 11-21 (配列識別番号: 62);
 s) DP 11-22 (配列識別番号: 63);
 t) DP 11-25 (配列識別番号: 69);
 u) DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71);
 v) DF 11-2 (配列識別番号: 104);
 w) DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107);

x) DF 11-15 (配列識別番号: 109);

y) DF 11-17 (配列識別番号: 111);

z) DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114);

a') DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93); およ

び

b') DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56)

から成る群より選択されるアミノ酸配列を含んでなる請求の範囲26の単離されたペプチド。

28. 前記領域が、すべてが第3図および第4図に示すような、

a) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 27);

b) DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33);

c) DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);

d) DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56);

e) DP 11-22 (配列識別番号: 63);

f) DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71); およ

び

g) DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93)

から成る群より選択されるアミノ酸配列のすべてまたは一部分を含んでなる請求の範囲26の単離されたペプチド。

29. 前記領域が、すべてが第3図および第4図に示すような、

a) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 27);

b) DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33);

c) DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);

d) DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56);

e) DP 11-22 (配列識別番号: 63) ;

f) DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71) ; およ

び

g) DF 1-22. 2 (配列識別 号: 93)

から成る群より選択されるアミノ酸配列を含んでなる請求の範囲26の
単離されたペプチド。

30. 前記ペプチドが、

a) DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29) および

DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35) ;

b) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27) および

DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36) ;

c) DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29) および

DP 1-1 (配列識別番号: 9) ;

d) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27) 、DP

1-22. 1 (配列識別番号: 29) 、およびDP 1-25. 2 (配列識別番号: 36) ;

e) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28) 、DP

1-22. 1 (配列識別番号: 29) 、およびDP 1-23. 1 (配列識別番号: 39) ;

f) DP 1-1 (配列識別番号: 9) 、DP 1-2

2. 1 (配列識別番号: 29) 、およびDP 1-23. 1 (配列識別番号: 33) ;

g) DP 1-1 (配列識別番号: 9) 、DP 1-2

2. 1 (配列識別番号: 29) 、およびDP 1-25.

1 (配列識別番号: 97) ;

p) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 29) 、およ

びDF 1-25. 1 (配列識別番号: 35) ;

q) DF 1-12. 1 (配列識別番号: 90) 、DF

1-22. 1 (配列識別番号: 92) 、およびDF 1-23. 1 (配列識別番号: 95) ;

r) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27) 、およ

びDF 1-22. 1 (配列識別番号: 92) ;

s) DP 1-1 (配列識別番号: 9) 、DP 1-2

3. 1 (配列識別番号: 33) 、DP 1-25. 1 (配

列識別番号: 35) 、およびDF 1-1 (配列識別番号: 72) ;

t) DP 1-1 (配列識別番号: 9) 、DP 1-2

5. 1 (配列識別番号: 35) 、DP 1-23. 1 (配

列識別番号: 33) 、およびDF 1-21. 2 (配列識別番号: 91) ;

u) DP 1-1 (配列識別番号: 9) 、DP 1-2

5. 1 (配列識別番号: 35) 、DP 1-23. 1 (配

列識別番号: 33) 、およびDF 1-21. 1 (配列識別番号: 90) ;

v) DP 11-22 (配列識別番号: 63) 、および

DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71) ;

w) DP 11-22 (配列識別番号: 63) 、DP

11-25. 2 (配列識別番号: 71) 、およびDP 1

2 (配列識別 号: 36) ;

h) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27) 、DP

1-22. 1 (配列識別 号: 29) 、DP 1-23.

1 (配列識別番号: 33) 、およびDP 1-25. 2 (配

列識別 号: 36) ;

i) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 28) 、DP

1-22. 1 (配列識別 号: 29) 、およびDP 1

-25. 2 (配列識別番号: 36) ;

j) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 27) 、DP

1-22. 1 (配列識別番号: 29) 、DP 1-25.

2 (配列識別番号: 36) 、およびDP 1-26. 1 (配

列識別番号: 37) ;

k) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91) および

DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92) ;

l) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90) 、DF

1-22. 1 (配列識別番号: 92) 、およびDF 1

-25. 1 (配列識別番号: 97) ;

m) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91) 、DF

1-22. 1 (配列識別番号: 92) 、およびDF 1

-25. 1 (配列識別番号: 97) ;

n) DF 1-1 (配列識別番号: 72) およびDF

1-22. 1 (配列識別番号: 92) ;

o) DF 1-1 (配列識別番号: 72) 、DF 1-

22. 1 (配列識別番号: 92) 、およびDF 1-25.

-21. 1 (配列識別番号: 27) およびDP 1-

(配列識別番号: 29) ;

x) DP 11-22 (配列識別番号: 63) 、DP

11-25. 2 (配列識別番号: 71) 、DP 11-2

0. 6 (配列識別番号: 56) 、DP 1-22. 1 (配

列識別番号: 29) 、DP 1-21. 1 (配列識別番

号: 27) 、およびDP 1-23. 1 (配列識別番号: 3

3) ;

y) DP 11-22 (配列識別番号: 63) 、DP

11-25. 2 (配列識別番号: 71) 、DP 11-2

0. 6 (配列識別番号: 56) 、DP 1-21. 1 (配

列識別番号: 27) 、DP 1-22. 1 (配列識別番

号: 29) 、およびDP 1-25. 2 (配列識別番号: 3

6) ;

z) DP 11-22 (配列識別番号: 63) 、DP

11-25. 2 (配列識別番号: 71) 、DP 1-21.

1 (配列識別番号: 27) 、DP 1-22. 1 (配列識

別番号: 29) 、およびDP 1-25. 2 (配列識別番

号: 36) ;

a) DP 11-22 (配列識別番号: 63) 、DP

11-25. 2 (配列識別番号: 71) 、DP 1-2

1. 1 (配列識別番号: 27) 、DP 1-22. 1 (配

列識別番号: 29) 、およびDP 1-23. 1 (配列識

別番号: 33) ;

b') DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 1-1 (配列識別番号: 9)、およびDP 1-22. 1 (配列識別番号: 29) ;

c') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107) およびDF 11-2 (配列識別番号: 104) ;

d') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107) およびDF 11-19. 1 (配列識別番号: 114) ;

e') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、DF 11-2 (配列識別番号: 104)、およびDF 11-19. 1 (配列識別番号: 114) ;

f') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、DF 11-2 (配列識別番号: 104)、およびDF 11-9 (配列識別番号: 86) ;

g') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、およびDF 1-21. 1 (配列識別番号: 90) ;

h') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、DP 11-22 (配列識別番号: 63)、およびDP 11-25. 2 (配列識別番号: 7) ; および

i') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、DF 11-2 (配列識別番号: 104)、およびDP 11-22 (配列識別番号: 63)

から成る群より選択される領域の組み合わせを含んでなる、請求の範囲26の単離されたペプチド。

b) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28) ;

c) DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29) ;

d) DP 1-22. 2 (配列識別番号: 30) ;

e) DP 1-22. 3 (配列識別番号: 31) ;

f) DP 1-22. 4 (配列識別番号: 32) ;

g) DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33) ;

h) DP 1-23. 2 (配列識別番号: 34) ;

i) DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35) ;

j) DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36) ;

k) DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37) ;

l) DP 1-27. 1 (配列識別番号: 38) ;

m) DP 1-28. 1 (配列識別番号: 39) ;

n) DP 1-28. 2 (配列識別番号: 40) ;

o) DP 1-1 (配列識別番号: 9) ;

p) DF 1-1 (配列識別番号: 72) ;

q) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90) ;

r) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91) ;

s) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92) ;

t) DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93) ;

u) DF 1-22. 4 (配列識別番号: 94) ;

v) DF 1-23. 1 (配列識別番号: 95) ;

w) DF 1-23. 2 (配列識別番号: 96) ;

x) DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97) ;

y) DF 1-25. 2 (配列識別番号: 98) ;

31. 前記ペプチドが、次の領域の組み合わせ: DP 1-21. 2 (配列識別番号: 27)、DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33)、DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37)、DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56)、DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、およびDF 1- (配列識別番号: 93) を含んでなる、請求の範囲26の単離されたペプチド。

32. 請求の範囲28のペプチドのすべてまたは一部分をエンコードする単離された核酸、または前記核酸配列の機能的同等体。

33. 請求の範囲32の核酸で形質転換された宿主細胞により生産された単離されたペプチド。

34. 前記ペプチドがアミノ酸配列の特異的な順次の配置を有し、前記アミノ酸配列の配置が、

a) それぞれ、第25図に示すような、DP 1-26. 1、DP 11-25. 2、DF 1-22、DP 11-20. 6およびDP 1-21. 1 ;

b) それぞれ、第26図に示すような、DP 11-25. 2、DF 1-22. 2、DP 1-23. 1、DP 11-22、DP 1-22. 2およびDP 11-20. 6 ; ならびに

c) それぞれ、第27図に示すような、DP 11-25. 2、DP 1-21. 1、DP 11-22、DP 11-20. 6およびDF 1-22. 2 ;

から成る群より選択される、請求の範囲26の単離されたペプチド。

35. 前記領域が、

a) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27) ;

z) DF 1-26. 1 (配列識別番号: 99) ;

a') DF 1-27. 1 (配列識別番号: 100) ;

b') DF 1-28. 1 (配列識別番号: 101) ;

c') DF 1-28. 2 (配列識別番号: 102) ;

d') DP 11-20 (配列識別番号: 50) ;

e') DP 11-20. 1 (配列識別番号: 51) ;

f') DP 11-20. 2 (配列識別番号: 52) ;

g') DP 11-20. 3 (配列識別番号: 53) ;

h') DP 11-20. 4 (配列識別番号: 54) ;

i') DP 11-20. 5 (配列識別番号: 55) ;

j') DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56) ;

k') DP 11-1 (配列識別番号: 41) ;

l') DP 11-1. 1 (配列識別番号: 57) ;

m') DP 11-1. 2 (配列識別番号: 58) ;

n') DP 11-2. 1 (配列識別番号: 59) ;

o') DP 11-2. 2 (配列識別番号: 60) ;

p') DP 11-2. 3 (配列識別番号: 61) ;

q') DP 11-21 (配列識別番号: 62) ;

r') DP 11-22 (配列識別番号: 63) ;

s') DP 11-26 (配列識別番号: 64) ;

t') DP 11-26. 1 (配列識別番号: 65) ;

u') DP 11-23 (配列識別番号: 66) ;

v') DP 11-23. 1 (配列識別番号: 67) ;

w') DP 11-24 (配列識別番号: 68) ;

- x') DP 11-25 (配列識別番号: 69);
- y') DP 11-25. 1 (配列識別番号: 70);
- z') DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71);
- a") DF 11-1 (配列識別番号: 103);
- b") DF 11-2 (配列識別番号: 104);
- c") DF 11-13. 1 (配列識別番号: 105);
- d") DF 11-3. 1 (配列識別番号: 106);
- e") DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107);
- f") DF 11-4. 3 (配列識別番号: 108);
- g") DF 11-15 (配列識別番号: 109);
- h") DF 11-16 (配列識別番号: 110);
- i") DF 11-17 (配列識別番号: 111);
- j") DF 11-18 (配列識別番号: 112);
- k") DF 11-19 (配列識別番号: 113);
- l") DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114);
- m") DF 11-21 (配列識別番号: 115); およ

び

- n") DF 11-22 (配列識別番号: 116)

から成る群より選択されるアミノ酸配列を含んでなる、請求の範囲26の単離されたペプチド。

36. 請求の範囲26のペプチドのすべてまたは一部分をエンコードする配列を有する単離された核酸、または前記核酸配列の機能的同等体。

37. 請求の範囲36の核酸で形質転換された宿主細胞において生産された単離されたペプチド。

- t) DP 11-20. 5 (配列識別番号: 55);
- u) DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56);
- v) DP 11-1 (配列識別番号: 41);
- w) DP 11-1. 1 (配列識別番号: 57);
- x) DP 11-1. 2 (配列識別番号: 58);
- y) DP 11-2. 1 (配列識別番号: 59);
- z) DP 11-2. 2 (配列識別番号: 60);
- a') DP 11-2. 3 (配列識別番号: 61);
- b') DP 11-21 (配列識別番号: 62);
- c') DP 11-22 (配列識別番号: 63);
- d') DP 11-26 (配列識別番号: 64);
- e') DP 11-26. 1 (配列識別番号: 65);
- f') DP 11-23 (配列識別番号: 66);
- g') DP 11-23. 1 (配列識別番号: 67);
- h') DP 11-24 (配列識別番号: 68);
- i') DP 11-25 (配列識別番号: 69);
- j') DP 11-25. 1 (配列識別番号: 70);
- k') DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71);
- l') DF 11-1 (配列識別番号: 103);
- m') DF 11-2 (配列識別番号: 104);
- n') DF 11-13. 1 (配列識別番号: 105);
- o') DF 11-3. 1 (配列識別番号: 106);
- p') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107);
- q') DF 11-4. 3 (配列識別番号: 108);

38. ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属のタンパク質アレルゲンのブラグの単離されたペプチドのすべてまたは一部分であって、前記ペプチドまたはその一部分が前記タンパク質アレルゲンの少なくとも1つのT細胞エпитープを含んでなり、前記ペプチドが式X-Y-Z_nを有し、ここでYは、

- a) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90);
- b) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91);
- c) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92);
- d) DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93);
- e) DF 1-22. 4 (配列識別番号: 94);
- f) DF 1-23. 1 (配列識別番号: 95);
- g) DF 1-23. 2 (配列識別番号: 96);
- h) DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97);
- i) DF 1-25. 2 (配列識別番号: 98);
- j) DF 1-26. 1 (配列識別番号: 99);
- k) DF 1-27. 1 (配列識別番号: 100);
- l) DF 1-28. 1 (配列識別番号: 101);
- m) DF 1-28. 2 (配列識別番号: 102);
- n) DF 1-1 (配列識別番号: 72);
- o) DP 11-20 (配列識別番号: 50);
- p) DP 11-20. 1 (配列識別番号: 51);
- q) DP 11-20. 2 (配列識別番号: 52);
- r) DP 11-20. 3 (配列識別番号: 53);
- s) DP 11-20. 4 (配列識別番号: 54);

び

- r') DF 11-15 (配列識別番号: 109);
- s') DF 11-16 (配列識別番号: 110);
- t') DF 11-17 (配列識別番号: 111);
- u') DF 11-18 (配列識別番号: 112);
- v') DF 11-19 (配列識別番号: 113);
- w') DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114);
- x') DF 11-21 (配列識別番号: 115); およ

- y') DF 11-22 (配列識別番号: 116)

から成る群より選択されるアミノ酸配列であり、X_nは前記タンパク質アレルゲンのアミノ酸配列の中のYのアミノ末端に隣接するアミノ酸残基であり、Z_nは前記タンパク質アレルゲンのアミノ酸配列の中のYのカルボキシ末端に隣接するアミノ酸残基であり、nは0~30であり、そしてmは0~30である、ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属のタンパク質アレルゲンの単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

39. n=0でかつm=0である請求の範囲38の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

40. 前記一部分が少なくとも15のアミノ酸残基を含んでなる請求の範囲38の単離されたペプチドの一部分。

41. 前記ペプチドが45までのアミノ酸を含んでなる請求の範囲38の単離されたペプチド。

42. ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属のタンパク質アレルゲンに対して感受性の個体の相当な百分率におい

て前記タンパク質アレルゲンに対して特異的な免疫グロブリンEに結合しないか、あるいは前記免疫グロブリンEへの前記ペプチドまたはその一部分の結合が起こる場合、このような結合は前記タンパク質アレルゲンに対して感受性の個体の相当な百分率においてマスト細胞または好塩基性細胞からのメディエーターの放出を生じない、請求の範囲38の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

43. 前記ペプチドから誘導されたタンパク質が免疫グロブリンEに結合するより実質的に少ない程度で免疫グロブリンEに結合する請求の範囲38の単離されたペプチド。

44. ダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属のタンパク質アレルゲンの単離されたペプチドのすべてまたは一部分であって、前記ペプチドまたはその一部分が前記タンパク質アレルゲンの少なくとも1つのT細胞エпитープを含んでなり、前記ペプチドが、

- a) DP 1-1 (配列識別番号: 72);
- b) DF 1-2. 1 (配列識別番号: 73);
- c) DF 1-3 (配列識別番号: 74);
- d) DF 1-4 (配列識別番号: 75);
- e) DF 1-11 (配列識別番号: 76);
- f) DF 1-12 (配列識別番号: 77);
- g) DF 1-5 (配列識別番号: 78);
- h) DF 1-13 (配列識別番号: 79);
- i) DF 1-14 (配列識別番号: 80);
- j) DF 1-15 (配列識別番号: 81);
- k) DF 1-6 (配列識別番号: 82);

- j') DP 11-20. 4 (配列識別番号: 54);
- k') DP 11-20. 5 (配列識別番号: 55);
- l') DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56);
- m') DP 11-1 (配列識別番号: 41);
- o') DP 11-2 (配列識別番号: 42);
- p') DP 11-3. 1 (配列識別番号: 43);
- q') DP 11-4 (配列識別番号: 44);
- r') DP 11-5 (配列識別番号: 45);
- s') DP 11-6 (配列識別番号: 46);
- t') DP 11-7 (配列識別番号: 47);
- u') DP 11-8 (配列識別番号: 48);
- v') DP 11-9 (配列識別番号: 49);
- w') DP 11-1. 1 (配列識別番号: 57);
- x') DP 11-1. 2 (配列識別番号: 58);
- y') DP 11-2. 1 (配列識別番号: 59);
- z') DP 11-2. 2 (配列識別番号: 60);
- a'') DP 11-2. 3 (配列識別番号: 61);
- b'') DP 11-21 (配列識別番号: 62);
- c'') DP 11-22 (配列識別番号: 63);
- d'') DP 11-26 (配列識別番号: 64);
- e'') DP 11-26. 1 (配列識別番号: 65);
- f'') DP 11-23 (配列識別番号: 66);
- g'') DP 11-23. 1 (配列識別番号: 67);
- h'') DP 11-24 (配列識別番号: 68);

- l) DF 1-7 (配列識別番号: 83);
- m) DF 1-8. 1 (配列識別番号: 84);
- n) DF 1-8 (配列識別番号: 85);
- o) DF 1-9 (配列識別番号: 86);
- p) DF 1-16 (配列識別番号: 87);
- q) DF 1-10 (配列識別番号: 88);
- r) DF 1-17 (配列識別番号: 89);
- s) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90);
- t) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91);
- u) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92);
- v) DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93);
- w) DF 1-22. 4 (配列識別番号: 94);
- x) DF 1-23. 1 (配列識別番号: 95);
- y) DF 1-23. 2 (配列識別番号: 96);
- z) DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97);
- a') DF 1-25. 2 (配列識別番号: 98);
- b') DF 1-26. 1 (配列識別番号: 99);
- c') DF 1-27. 1 (配列識別番号: 100);
- d') DF 1-28. 1 (配列識別番号: 101);
- e') DF 1-28. 2 (配列識別番号: 102);
- f') DP 11-20 (配列識別番号: 50);
- g') DP 11-20. 1 (配列識別番号: 51);
- h') DP 11-20. 2 (配列識別番号: 52);
- i') DP 11-20. 3 (配列識別番号: 53);
- i'') DP 11-25 (配列識別番号: 69);
- j'') DP 11-25. 1 (配列識別番号: 70);
- k'') DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71);
- l'') DP 11-1 (配列識別番号: 103);
- m'') DP 11-2 (配列識別番号: 104);
- n'') DP 11-13. 1 (配列識別番号: 105);
- o'') DP 11-3. 1 (配列識別番号: 106);
- p'') DP 11-4. 5 (配列識別番号: 107);
- q'') DP 11-4. 3 (配列識別番号: 108);
- r'') DP 11-15 (配列識別番号: 109);
- s'') DP 11-16 (配列識別番号: 110);
- t'') DP 11-17 (配列識別番号: 111);
- u'') DP 11-18 (配列識別番号: 112);
- v'') DP 11-19 (配列識別番号: 113);
- w'') DP 11-19. 1 (配列識別番号: 114);
- x'') DP 11-21 (配列識別番号: 115); およ

び

- y'') DP 11-22 (配列識別番号: 116)

から成る群より選択されるアミノ酸配列を含んでなる、ダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属のタンパク質アレルゲンの単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

45. 第15a図および第16a図に示すように、前記ペプチドの平均T細胞刺激指数に等しいか、あるいはそれより大きい平均T細胞刺激

指数を有する請求の範囲44の単離されたペプチドの一部分。

46. 前記一部分が少なくとも15のアミノ酸残基を含んでなる請求の範囲44の単離されたペプチドの一部分。

47. 前記ペプチドが45までのアミノ酸を含んでなる請求の範囲44の単離されたペプチド。

48. 最小の免疫グロブリンE刺激活性を有する請求の範囲44の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

49. ダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属のタンパク質アレルゲンに対して感受性の個体の相当な百分率において前記タンパク質アレルゲンに対して特異的な免疫グロブリンEに結合しないか、あるいは前記免疫グロブリンEへの前記ペプチドまたはその一部分の結合が起こる場合、このような結合は前記タンパク質アレルゲンに対して感受性の個体の相当な百分率においてマスト細胞または好塩基性細胞からのメディエーターの放出を生じない、請求の範囲44の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

50. 前記ペプチドが誘導されたタンパク質アレルゲンが免疫グロブリンEに結合するより相当に少ない程度に前記免疫グロブリンEに結合する請求の範囲44の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

51. 家はこりダニに対して感受性の個体に投与したとき、家はこりダニのアレルゲンに対する個体のアレルギーの応答を変更する請求の範囲44の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

52. 請求の範囲44のペプチドのすべてまたは一部分をエンコードする配列を有する単離された核酸、または前記核酸配列の機能的同等体。

r) DF 11-19.1 (配列識別番号: 1114);

s) DF 11-17 (配列識別番号: 111);

t) DF 11-15 (配列識別番号: 109);

u) DP 11-25.2 (配列識別番号: 71); およ

び

v) DF 1-22.2 (配列識別番号: 92)

から成る群より選択される、ダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属のタンパク質アレルゲンの単離されたペプチド。

56. 請求の範囲44のペプチドの修飾されたペプチドまたは修飾された部分。

57. 第28図に示すようなDP 11-22.1およびDP 11-22.2から成るペプチドの群から選択される請求の範囲56のペプチドの修飾されたペプチドまたは修飾された部分。

58. ダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属のタンパク質アレルゲンに対して感受性の個体の相当な百分率において前記タンパク質アレルゲンに対して特異的な免疫グロブリンEに結合しないか、あるいは前記免疫グロブリンEへの前記ペプチドまたはその一部分の結合が起こる場合、このような結合は前記タンパク質アレルゲンに対して感受性の個体の相当な百分率においてマスト細胞または好塩基性細胞からのメディエーターの放出を生じない、請求の範囲56のペプチドの修飾されたペプチドまたは修飾された一部分。

59. 前記ペプチドが誘導されたタンパク質アレルゲンが免疫グロブリンEに結合するより実質的に少ない程度に前記免疫グロブリンEに結

53. 請求の範囲44のペプチドのすべてまたは一部分に対して特異的な抗体と免疫学的に交差反応性である単離されたペプチド。

54. 請求の範囲44のペプチドのすべてまたは一部分と反応性のT細胞と免疫学的に交差反応性である単離されたペプチド。

55. ダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属のタンパク質アレルゲンの単離されたペプチドであって、前記ペプチドが、

a) DP 1-1 (配列識別番号: 72);

b) DF 1-21.1 (配列識別番号: 90);

c) DF 1-22.1 (配列識別番号: 92);

d) DF 1-25.1 (配列識別番号: 97);

e) DF 1-23.1 (配列識別番号: 95);

f) DF 1-9 (配列識別番号: 86);

g) DF 1-21.2 (配列識別番号: 91);

h) DP 11-1 (配列識別番号: 41);

i) DP 11-1.2 (配列識別番号: 58);

j) DP 11-22 (配列識別番号: 63);

k) DP 11-25.1 (配列識別番号: 70);

l) DP 11-21 (配列識別番号: 62);

m) DP 11-25 (配列識別番号: 69);

n) DP 11-20.6 (配列識別番号: 56);

o) DP 11-20 (配列識別番号: 50);

p) DF 11-4.5 (配列識別番号: 107);

q) DF 11-2 (配列識別番号: 104);

合する請求の範囲56ペプチドの修飾されたペプチドまたは修飾された一部分。

60. 家はこりダニに対して感受性の個体に投与したとき、家はこりダニのアレルゲンに対する個体のアレルギーの応答を変更する請求の範囲56ペプチドの修飾されたペプチドまたは修飾された一部分。

61. ダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属のタンパク質アレルゲンの単離されたペプチドであって、前記ペプチドが、

a) DF 1-1 (配列識別番号: 72);

b) DF 1-2.1 (配列識別番号: 73);

c) DF 1-3 (配列識別番号: 74);

d) DF 1-4 (配列識別番号: 75);

e) DF 1-11 (配列識別番号: 76);

f) DF 1-12 (配列識別番号: 77);

g) DF 1-5 (配列識別番号: 78);

h) DF 1-13 (配列識別番号: 79);

i) DF 1-14 (配列識別番号: 80);

j) DF 1-15 (配列識別番号: 81);

k) DF 1-6 (配列識別番号: 82);

l) DF 1-7 (配列識別番号: 83);

m) DF 1-8.1 (配列識別番号: 84);

n) DF 1-8 (配列識別番号: 85);

o) DF 1-9 (配列識別番号: 86);

p) DF 1-16 (配列識別番号: 87);

- q) DF 1-10 (配列識別番号: 88);
r) DF 1-17 (配列識別番号: 89);
s) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90);
t) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91);
u) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92);
v) DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93);
w) DF 1-22. 4 (配列識別番号: 94);
x) DF 1-23. 1 (配列識別番号: 95);
y) DF 1-23. 2 (配列識別番号: 96);
z) DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97);
a') DF 1-25. 2 (配列識別番号: 98);
b') DF 1-26. 1 (配列識別番号: 99);
c') DF 1-27. 1 (配列識別番号: 100);
d') DF 1-28. 1 (配列識別番号: 101);
e') DF 1-28. 2 (配列識別番号: 102);
f') DP 11-20 (配列識別番号: 50);
g') DP 11-20. 1 (配列識別番号: 51);
h') DP 11-20. 2 (配列識別番号: 52);
i') DP 11-20. 3 (配列識別番号: 53);
j') DP 11-20. 4 (配列識別番号: 54);
k') DP 11-20. 5 (配列識別番号: 55);
l') DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56);
m') DP 11-1 (配列識別番号: 41);
o') DP 11-2 (配列識別番号: 42);

n') DF 11-13. 1 (配列識別番号: 105);
o') DF 11-3. 1 (配列識別番号: 106);
p') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107);
q') DF 11-4. 3 (配列識別番号: 108);
r') DF 11-15 (配列識別番号: 109);
s') DF 11-16 (配列識別番号: 110);
t') DF 11-17 (配列識別番号: 111);
u') DF 11-18 (配列識別番号: 112);
v') DF 11-19 (配列識別番号: 113);
w') DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114);
x') DF 11-21 (配列識別番号: 115); およ

び

- y') DF 11-22 (配列識別番号: 116)

から成る群より選択される、ダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属のタンパク質アレルゲンの単離されたペプチド。

62. 請求の範囲1の少なくとも1種の単離されたペプチドおよび製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる治療用組成物。

63. 治療的に有効量の請求の範囲62の組成物を個体に投与することを含んでなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

64. 治療的に有効量の請求の範囲62の少なくとも2つの異なる組成物を個体に同時に、あるいは順次に投与することを含んでなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

65. 請求の範囲18の少なくとも1種の単離されたペプチドおよび

- p') DP 11-3. 1 (配列識別番号: 43);
q') DP 11-4 (配列識別番号: 44);
r') DP 11-5 (配列識別番号: 45);
s') DP 11-6 (配列識別番号: 46);
t') DP 11-7 (配列識別番号: 47);
u') DP 11-8 (配列識別番号: 48);
v') DP 11-9 (配列識別番号: 49);
w') DP 11-1. 1 (配列識別番号: 57);
x') DP 11-1. 2 (配列識別番号: 58);
y') DP 11-2. 1 (配列識別番号: 59);
z') DP 11-2. 2 (配列識別番号: 60);
a') DP 11-2. 3 (配列識別番号: 61);
b') DP 11-21 (配列識別番号: 62);
c') DP 11-22 (配列識別番号: 63);
d') DP 11-26 (配列識別番号: 64);
e') DP 11-26. 1 (配列識別番号: 65);
f') DP 11-23 (配列識別番号: 66);
g') DP 11-23. 1 (配列識別番号: 67);
h') DP 11-24 (配列識別番号: 68);
i') DP 11-25 (配列識別番号: 69);
j') DP 11-25. 1 (配列識別番号: 70);
k') DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71);
l') DF 11-1 (配列識別番号: 103);
m') DF 11-2 (配列識別番号: 104);

製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる治療用組成物。

66. 治療的に有効量の請求の範囲65の組成物を個体に投与することを含んでなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

67. 請求の範囲28の少なくとも1種の単離されたペプチドおよび製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる治療用組成物。

68. 治療的に有効量の請求の範囲67の組成物を個体に投与することを含んでなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

69. 請求の範囲34の少なくとも1種の単離されたペプチドおよび製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる治療用組成物。

70. 治療的に有効量の請求の範囲69の組成物を個体に投与することを含んでなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

71. 請求の範囲18の少なくとも1種の単離されたペプチドのすべてまたは一部分および製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる治療用組成物。

72. 治療的に有効量の請求の範囲71の組成物を個体に投与することを含んでなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

73. 治療的に有効量の請求の範囲71の少なくとも2つの異なる組成物を個体に同時に、あるいは順次に投与することを含んでなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

74. 請求の範囲44の少なくとも1種の単離されたペプチドのすべ

てまたは一部分および製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる治療用組成物。

75. 治療的に有効量の請求の範囲74の組成物を個体に投与することを含んでなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

76. 請求の範囲61の少なくとも1種の単離されたペプチドおよび製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる治療用組成物。

77. 治療的に有効量の請求の範囲76の組成物を個体に投与することを含んでなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

78. 個体から得られた血液試料を請求の範囲1の少なくとも1種のペプチドと、血液成分と前記ペプチドとの結合のために適当な条件下に、一緒にし、そしてこのような結合が起こる程度を家ほこりダニに対する個体における感受性の指標として測定することを含んでなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を検出する方法。

79. T細胞の機能、T細胞の増殖またはそれらの組み合わせを評価することによって、結合が起こる程度を決定する請求の範囲78の方法。

80. 個体から得られた血液試料を請求の範囲18の少なくとも1種のペプチドと、血液成分と前記ペプチドとの結合のために適当な条件下に、一緒にし、そしてこのような結合が起こる程度を家ほこりダニに対する個体における感受性の指標として測定することを含んでなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を検出する方法。

81. T細胞の機能、T細胞の増殖またはそれらの組み合わせを評価することによって、結合が起こる程度を決定する請求の範囲80の方法。

82. 個体から得られた血液試料を請求の範囲38の少なくとも1種のペプチドのすべてまたは一部分と、血液成分と前記ペプチドとの結合のために適当な条件下に、一緒にし、そしてこのような結合が起こる程度を家ほこりダニに対する個体における感受性の指標として測定することを含んでなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を検出する方法。

83. T細胞の機能、T細胞の増殖またはそれらの組み合わせを評価することによって、結合が起こる程度を決定する請求の範囲82の方法。

84. 製剤学的に許容されうる担体または希釈剤および少なくとも2種類のペプチドを含んでなり、前記ペプチドの各々がダーマトファゴイデス(Dermatophagoides)属のタンパク質アレルゲンの少なくとも1つのT細胞エпитープを含んでなり、前記ペプチドがダーマトファゴイデス(Dermatophagoides)属の同一であるか、あるいは異なるタンパク質アレルゲンから誘導されている治療用組成物。

85. 前記ペプチドが、

- a) DP I-21. 1 (配列識別番号: 27);
- b) DP I-21. 2 (配列識別番号: 28);
- c) DP I-22. 1 (配列識別番号: 29);
- d) DP I-22. 2 (配列識別番号: 30);
- e) DP I-22. 3 (配列識別番号: 31);
- f) DP I-22. 4 (配列識別番号: 32);
- g) DP I-23. 1 (配列識別番号: 33);
- h) DP I-23. 2 (配列識別番号: 34);

- i) DP I-25. 1 (配列識別番号: 35);
- j) DP I-25. 2 (配列識別番号: 36);
- k) DP I-26. 1 (配列識別番号: 37);
- l) DP I-27. 1 (配列識別番号: 38);
- m) DP I-28. 1 (配列識別番号: 39);
- n) DP I-28. 2 (配列識別番号: 40);
- o) DP I-1 (配列識別番号: 9);
- p) DF I-1 (配列識別番号: 72);
- q) DF I-21. 1 (配列識別番号: 90);
- r) DF I-21. 2 (配列識別番号: 91);
- s) DF I-22. 1 (配列識別番号: 92);
- t) DF I-22. 2 (配列識別番号: 93);
- u) DF I-22. 4 (配列識別番号: 94);
- v) DF I-23. 1 (配列識別番号: 95);
- w) DF I-23. 2 (配列識別番号: 96);
- x) DF I-25. 1 (配列識別番号: 97);
- y) DF I-25. 2 (配列識別番号: 98);
- z) DF I-26. 1 (配列識別番号: 99);
- a') DF I-27. 1 (配列識別番号: 100);
- b') DF I-28. 1 (配列識別番号: 101);
- c') DF I-28. 2 (配列識別番号: 102);
- d') DP II-20 (配列識別番号: 50);
- e') DP II-20. 1 (配列識別番号: 51);
- f') DP II-20. 2 (配列識別番号: 52);

- g') DP II-20. 3 (配列識別番号: 53);
- h') DP II-20. 4 (配列識別番号: 54);
- i') DP II-20. 5 (配列識別番号: 55);
- j') DP II-20. 6 (配列識別番号: 56);
- k') DP II-1 (配列識別番号: 41);
- l') DP II-1. 1 (配列識別番号: 57);
- m') DP II-1. 2 (配列識別番号: 58);
- n') DP II-2. 1 (配列識別番号: 59);
- o') DP II-2. 2 (配列識別番号: 60);
- p') DP II-2. 3 (配列識別番号: 61);
- q') DP II-21 (配列識別番号: 62);
- r') DP II-22 (配列識別番号: 63);
- s') DP II-26 (配列識別番号: 64);
- t') DP II-26. 1 (配列識別番号: 65);
- u') DP II-23 (配列識別番号: 66);
- v') DP II-23. 1 (配列識別番号: 67);
- w') DP II-24 (配列識別番号: 68);
- x') DP II-25 (配列識別番号: 69);
- y') DP II-25. 1 (配列識別番号: 70);
- z') DP II-25. 2 (配列識別番号: 71);
- a'') DF II-1 (配列識別番号: 103);
- b'') DF II-2 (配列識別番号: 104);
- c'') DF II-13. 1 (配列識別番号: 105);
- d'') DF II-3. 1 (配列識別番号: 106);

- e⁻) DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107);
- f⁻) DF 11-4. 3 (配列識別番号: 108);
- g⁻) DF 11-15 (配列識別番号: 109);
- h⁻) DF 11-16 (配列識別番号: 110);
- i⁻) DF 11-17 (配列識別番号: 111);
- j⁻) DF 11-18 (配列識別番号: 112);
- k⁻) DF 11-19 (配列識別番号: 113);
- l⁻) DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114);
- m⁻) DF 11-21 (配列識別番号: 115); およ

び

- n⁻) DF 11-22 (配列識別番号: 116)

から成る群より選択され、前記組成物が少なくとも1種のタンパク質アレルギーのT細胞エпитープを含んでなり、前記T細胞エпитープの百分率が、家ほりダニのアレルゲンに対して感受性の個体に前記組成物を投与したとき、前記個体のT細胞が前記少なくとも1種のタンパク質アレルギーに対して耐性化されるために十分であるようなものである、請求の範囲84の組成物。

86. 前記ペプチドが、

- a) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 27);
- b) DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33);
- c) DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);
- d) DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56);
- e) DP 11-22 (配列識別番号: 63);
- f) DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71); およ

列識別番号: 36);

- i) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 28)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP 1-25. 2 (配列識別番号: 36);
- j) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36)、およびDP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);
- k) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91) および DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92);
- l) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90)、DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92)、およびDF 1-25. 1 (配列識別番号: 97);
- m) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91)、DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92)、およびDF 1-25. 1 (配列識別番号: 97);
- n) DF 1-1 (配列識別番号: 72) および DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92);
- o) DF 1-1 (配列識別番号: 72)、DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92)、およびDF 1-25. 1 (配列識別番号: 97);
- p) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDF 1-25. 1 (配列識別番号: 35);
- q) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90)、DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92)、およびDF 1-23. 1 (配列識別番号: 95);
- r) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、およびDF 1-22. 1 (配列識別番号: 92);
- s) DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33)、DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35)、およびDF 1-1 (配列識別番号: 72);
- t) DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35)、DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33)、およびDF 1-21. 2 (配列識別番号: 91);
- u) DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35)、DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33)、およびDF 1-21. 1 (配列識別番号: 90);
- v) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、およびDP 11-25. 2 (配列識別番号: 71);
- w) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、およびDP 1-21. 1 (配列識別番号: 27) およびDP 1-22. 1 (配列識別番号: 29);
- x) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 11-2

び

- g) DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93)

から成る群より選択される、請求の範囲85の組成物。

- 87. a) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 29) および DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35);
- b) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27) および DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36);
- c) DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29) および DP 1-1 (配列識別番号: 9);
- d) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP 1-25. 2 (配列識別番号: 36);
- e) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP 1-23. 1 (配列識別番号: 39);
- f) DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP 1-23. 1 (配列識別番号: 33);
- g) DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP 1-25. 2 (配列識別番号: 36);
- h) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33)、およびDP 1-25. 2 (配列識別番号: 36);

0. 6 (配列識別番号: 56)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、およびDP 1-23. 1 (配列識別番号: 33) :

y) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 27)、およびDP 1-25. 2 (配列識別番号: 36) :

z) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP 1-25. 2 (配列識別番号: 36) :

a') DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP 1-23. 1 (配列識別番号: 33) :

b') DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 1-1 (配列識別番号: 9)、およびDP 1-22. 1 (配列識別番号: 29) :

列識別番号: 71)、およびDF 1-22. 2 (配列識別番号: 93) を含んでなる、請求の範囲85の組成物。

89. 治療的に有効量の請求の範囲84の組成物を個体に投与することを含んでなる、個体における家ほりダニに対する感受性を処置する方法。

90. 治療的に有効量の請求の範囲85の組成物を個体に投与することを含んでなる、個体における家ほりダニに対する感受性を処置する方法。

91. 治療的に有効量の請求の範囲86の組成物を個体に投与することを含んでなる、個体における家ほりダニに対する感受性を処置する方法。

92. 治療的に有効量の請求の範囲88の組成物を個体に投与することを含んでなる、個体における家ほりダニに対する感受性を処置する方法。

93. デーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属の少なくとも1種のタンパク質アレルゲンの少なくとも1種のペプチドおよび製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる治療用組成物であって、前記組成物は前記少なくとも1種のタンパク質アレルゲンのT細胞エпитープを含んでなり、前記T細胞エпитープの百分率が、家ほりダニのアレルゲンに対して感受性の個体に前記組成物を投与したとき、前記個体のT細胞が前記少なくとも前記1種のタンパク質アレルゲンに対して耐性化されるために十分であるようなものである、治療用組成物。

94. 前記タンパク質アレルゲンがDer p1: Der f1: D

c') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107) およびDF 11-2 (配列識別番号: 104) :

d') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107) およびDF 11-19. 1 (配列識別番号: 114) :

e') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、DF 11-2 (配列識別番号: 104)、およびDF 11-19. 1 (配列識別番号: 114) :

f') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、DF 11-2 (配列識別番号: 104)、およびDF 11-9 (配列識別番号: 86) :

g') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、およびDF 1-21. 1 (配列識別番号: 90) :

h') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、DP 11-22 (配列識別番号: 63)、およびDP 11-25. 2 (配列識別番号: 7) : および

i') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、DF 11-2 (配列識別番号: 104)、およびDP 11-22 (配列識別番号: 63)

から成る群より選択されるペプチドの組み合わせを含んでなる、請求の範囲84の組成物。

88. 次の組み合わせ: DP 1-21. 2 (配列識別番号: 27)、DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33)、DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37)、DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56)、DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配

er p1: およびDer f1: から成る群より選択される、請求の範囲93の治療用組成物。

95. 治療的に有効量の請求の範囲93の組成物を個体に投与することを含んでなる、個体における家ほりダニに対する感受性を処置する方法。

96. MHCタンパク質複合体に結合するが、このような結合のために必須ではないアミノ酸残基の少なくとも1つが置換されている、請求の範囲21または56の修飾されたペプチド。

97. 前記アミノ酸残基がアラニン、グルタミン酸、およびメチルアミノ酸から成る群より選択されるアミノ酸で置換されている、請求の範囲96の修飾されたペプチド。

98. MHCタンパク質複合体への結合のために必須であるアミノ酸残基の少なくとも1つが保守的アミノ酸残基で置換されている、請求の範囲96の修飾されたペプチド。

99. T細胞レセプター複合体に結合するが、このような結合のために必須ではないアミノ酸残基の少なくとも1つが置換されている、請求の範囲21または56の修飾されたペプチド。

ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*)
(家ほこりダニ) からの主要なアレルゲンのT細胞エпитープ

関係する出願

この出願は、1992年5月8日提出の米国特許出願第07/881,396号、発明の名称「ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) (家ほこりダニ) からの主要なアレルゲンのT細胞エпитープ」の一部継続出願であり、後者は1991年10月16日提出の米国特許出願第07/777,859号、発明の名称「ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) (家ほこりダニ) からの主要なアレルゲンのT細胞エпитープ」の一部継続出願であり、それらの教示を引用することによって本明細書の内容とする。

発明の背景

最近の報告は、家ほこりダニ (house dust mite) のアレルギーにおいてグループI (例えば、Der p1およびDer f1) およびグループII (例えば、Der p11およびDer f11) のタンパク質アレルゲンに対する応答の重要性を裏証づけた。例えば、患者の60%を超えるものは、これらのタンパク質に対して向けられた抗ダニ抗体の少なくとも50%を有することが裏証づけられた (例えば、Lind, P. ら、Allergy, 39:259-274 (1984); van der Zee, J. S. ら、Journal Allergy and Clinical Immunology, 8

al and Experimental Allergy, 21:25-32 (1891)), Der f11 (Yuuki, T. ら、Japan Journal Allergy, 39:557-461 (1990); およびTrudinger, M. ら、Clinical and Experimental Allergy, 21:33-37 (1991)) および低分子量のアレルゲン (Ovey, E. R. ら、Journal of Experimental Medicine, 70:1457-1462 (1989))。

Der p1 および Der f1 をエンコードするcDNAの発表されたヌクレオチド配列は、これらの2つのタンパク質がアミノ酸レベル (81%の同一性) において高度に相同性であり、そして成熟タンパク質の生産物は、それぞれ、222および223残基から構成されていることを裏証する (Chua, K. Y. ら、Journal of Experimental Medicine, 167:175-182 (1988); およびDilworth, R. J. ら、前掲)。 Der p11 および Der f11 の両者は129残基から構成されており、そして、また、アミノ酸配列において高度に相同性 (88%の同一性) である (Trudinger, M. ら、前掲; Yuuki, T. ら、前掲; Chua, K. Y. ら、International Archives of Allergy and Applied Immunology, 91:118-123 (1990))。

Der p1 および Der p11 をエンコードするcDNAクローンの単離は、組換え抗原についての研究を可能とした (Green, W. K. International Archives of Alle

l: 884-896 (1988))。子供は、グループIおよびグループIIのアレルゲンに対してより大きい程度の反応性を示す可能性がある (Thompson, P. J. ら、Immunology, 64:301-314 (1988))。ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属 (D.) のダニに対するアレルギーは、例えば、ぜん息、鼻炎および異所性皮膚炎に随伴する。2つの種、ダーマトファゴイデス・プテロニシヌス (*D. pteronyssinus*) およびダーマトファゴイデス・ファリネ (*D. farinae*) は優勢でありそして、その結果、これらの2種により生産されるアレルゲンを同定する試みにおいてかなりの努力が払われてきた。

遺伝子のクローニングにより、ダーマトファゴイデス・プテロニシヌス (*D. pteronyssinus*) およびダーマトファゴイデス・ファリネ (*D. farinae*) の両者からの主要なアレルゲンを特性決定するために、共同による努力がなされた。結局、何件かの刊行物は下記のものを包含するいくつかのアレルゲンの完全なヌクレオチド配列を報告した: Der p1 (Thomas, W. R. ら、International Archives of Allergy and Applied Immunology, 85:127-129 (1988); およびChua, K. Y. ら、Journal of Experimental Medicine, 167:175-182 (1988)), Der p11 (Chua, K. Y. ら、International Archives of Allergy and Applied Immunology, 91:118-123 (1990)), Der f1 (Dilworth, R. J. ら、Clinic

rgy and Applied Immunology, 92:30-38 (1990); Chua, K. Y. ら、International Archives of Allergy and Applied Immunology, 91:124-129 (1990))。 Der p1 の相補的DNA断片は大腸菌 (*E. coli*) の中で発現され、そしてプールしたヒトのダニのアレルギー性IgE血清を使用するIgEの結合の研究はこの分子を通じて結合および非結合の領域を裏証した (Thomas, W. R. ら、アトピー性アレルゲンのエпитープ、ユーロピアン・アカデミー・オブ・アレルギー・アンド・クリニカル・イムノロジーのXIV会議からのワークショップの会報 (Epitopes of Atopic Allergens, Proceedings of Workshop from XIV Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology)、ベルリン、1989年9月、pp77-82)。 Der p1 のT細胞エпитープが報告された (O' Hehir, R. E. ら、Annual Review Immunology, 9:67-95 (1991); Stewart, G. A. ら、アトピー性アレルゲンのエпитープ、ユーロピアン・アカデミー・オブ・アレルギー・アンド・クリニカル・イムノロジーのXIV会議からのワークショップの会報 (Epitopes of Atopic Allergens, Proceedings of Workshop from XIV Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology)、ベルリン、

1989年9月、pp41-47: Hessel, H. ら、健康および疾患におけるT細胞の活性化: 免疫性および寛容性の間の区別、会議 (T cell Activation in Health and Tolerance, Conference) 1990年9月22~26日、トリニティ大学、オックスフォード、英国およびHessel, H. ら、Journal of Immunology, 148 (3): 738-745 (1992年2月1日)。

発明の要約

本発明は、ダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属の主要なタンパク質アレルゲンの単離されたペプチドを提供する。本発明の範囲内のペプチドは、アレルゲン Der p1、Der p11、Der f1、または Der f11 から選択されるタンパク質アレルゲンの少なくとも1つのT細胞エпитープ、好ましくは少なくとも2つのT細胞エпитープを含んでなる。本発明は、さらに、少なくとも2つの領域を含んでなり、各領域がグニのタンパク質アレルゲンの少なくとも1つのT細胞エпитープを含んでなるペプチドを提供する。この領域はダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属の同一であるか、あるいは異なるタンパク質アレルゲンから誘導される。本発明は、また、対応する天然に見いだされるアレルゲンまたはその一部分と同様であるか、あるいは増強された治療的性質を有するが、副作用が減少した修飾されたペプチド、ならびに改良された性質、例えば、増加した可溶性および安定性を有する修飾されたペプチドを提供する。本発明のペプチドは、それらを投与した家はこりダニに対して感受性の個体において、家はこりダニのアレルゲンまたは家はこりダニのアレル

ゲンと免疫学的に交差反応性のアレルゲンに対する個体のアレルギーの応答を変更することができる。個体における家はこりダニに対する感受性の処置または診断する方法および1または2以上の本発明のペプチドを含んでなる治療用組成物も提供される。

図面の簡単な説明

第1図は、ダーマトファゴイデス・プテロニシヌス (D. pteronyssinus) およびダーマトファゴイデス・ファリネ (D. farinae) からのグループIおよびグループIIのアレルゲンのサブクローニングおよび発現を示す。

第2a図は Der p1 および Der f1 の発現において使用する7グプターを示し、そして第2b図は Der f11 および Der p11 の増幅のためのプライマーおよび Der f11 の突然変異誘発プライマーを示す。

第3図は、Der p1 および Der p11 タンパク質アレルゲンから誘導された所望の長さの種々のペプチドを示す。

第4図は、Der f1 および Der f11 タンパク質アレルゲンから誘導された所望の長さの種々のペプチドを示す。

第5図は、精製した天然 (N) または組換え (R) の Der p1 タンパク質に対して試験管内 (in vitro) でプライムし、そして試験した個体内の少なくとも2のT細胞刺激指数 (S. I.) をもつ応答の百分率、ペプチドについての陽性の応答の平均T細胞刺激指数および等級をつけたペプチドの応答の合計により、種々のオーバーラップする Der p1 ペプチドに対する応答について分析した、33人の患者からのT細胞系統の応答を描写するグラフの表示である。

第6図は、Der f1 タンパク質に対して in vitro でプライムし、そして試験した個体内の少なくとも2の (S. I.) をもつ応答の百分率、ペプチドについての陽性の応答の平均T細胞刺激指数および等級をつけたペプチドの応答の合計により、種々のオーバーラップする Der f1 ペプチドに対する応答について分析した、16人の患者からのT細胞系統の応答を描写するグラフの表示である。

第7図は、Der p1 タンパク質に対して in vitro でプライムし、そして試験した個体内の少なくとも2の S. I. をもつ応答の百分率、ペプチドについての陽性の応答の平均T細胞刺激指数および等級をつけたペプチドの応答の合計により、種々のオーバーラップする Der p1 ペプチドおよび実質的に合致する Der f1 ペプチドに対する応答について分析した、14人の患者からのT細胞系統の応答を描写するグラフの表示である。

第8図は、Der f1 タンパク質に対して in vitro でプライムし、そして試験した個体内の少なくとも2の S. I. をもつ応答の百分率、ペプチドについての陽性の応答の平均T細胞刺激指数および等級をつけたペプチドの応答の合計により、種々のオーバーラップする Der f1 ペプチドおよび実質的に合致する Der p1 ペプチドに対する応答について分析した、14人の患者からのT細胞系統の応答を描写するグラフの表示である。

第9図は、Der p11 タンパク質に対して in vitro でプライムし、そして試験した個体内の少なくとも2の S. I. をもつ応答の百分率、ペプチドについての陽性の応答の平均T細胞刺激指数および等級をつけたペプチドの応答の合計により、種々のオーバーラップする

Der p11 ペプチドに対する応答について分析した、29人の患者からのT細胞系統の応答を描写するグラフの表示である。

第10図は、Der f11 タンパク質に対して in vitro でプライムし、そして試験した個体内の少なくとも2の S. I. をもつ応答の百分率、ペプチドについての陽性の応答の平均T細胞刺激指数および等級をつけたペプチドの応答の合計により、種々のオーバーラップする Der f11 ペプチドに対する応答について分析した、10人の患者からのT細胞系統の応答を描写するグラフの表示である。

第11図は、Der p1 タンパク質に対して in vitro でプライムし、そして試験した個体内の少なくとも2の S. I. をもつ応答の百分率、ペプチドについての陽性の応答の平均T細胞刺激指数および等級をつけたペプチドの応答の合計により、種々のオーバーラップする Der p11 ペプチドおよび実質的に合致する Der f11 ペプチドに対する応答について分析した、10人の患者からのT細胞系統の応答を描写するグラフの表示である。

第12図は、Der f11 タンパク質に対して in vitro でプライムし、そして試験した個体内の少なくとも2の S. I. をもつ応答の百分率、ペプチドについての陽性の応答の平均T細胞刺激指数および等級をつけたペプチドの応答の合計により、種々のオーバーラップする Der f11 ペプチドおよび実質的に合致する Der p11 ペプチドに対する応答について分析した、26人の患者からのT細胞系統の応答を描写するグラフの表示である。

第13図は、Der p1 タンパク質に対して in vitro でプライムし、そして試験した個体内の少なくとも2の S. I. をもつ応答

の百分率、ペプチドについての陽性の応答の平均T細胞刺激指数および等級をつけたペプチドの応答の合計により、Der p1タンパク質アレルギーから誘導された所望の長さの選択したペプチドに対する応答について分析した、33人の患者からのT細胞系統の応答を描写するグラフの表示である。

第14図は、Der f1タンパク質に対してin vitroでブライムし、そして試験した個体内の少なくとも2のS. I. をもつ応答の百分率、ペプチドについての陽性の応答の平均T細胞刺激指数および等級をつけたペプチドの応答の合計により、Der f1タンパク質アレルギーから誘導された所望の長さの選択したペプチドに対する応答について分析した、9人の患者からのT細胞系統の応答を描写するグラフの表示である。

第15a図は、Der p1タンパク質に対してin vitroでブライムし、そして試験した個体内の少なくとも2のS. I. をもつ応答の百分率およびペプチドについての陽性の応答の平均T細胞刺激指数により、Der p1およびDer f1タンパク質アレルギーから誘導された所望の長さの選択したペプチドに対する応答について分析した、30人の患者からのT細胞系統の応答を描写するグラフの表示である。

第15b図は、試験した個体内の少なくとも2のS. I. をもつ応答の百分率（各バーの上）、ペプチドについての陽性の応答の平均T細胞刺激指数（各バーの上の括弧内）および等級をつけたペプチドの応答の合計により分析した、好ましいDer p1ペプチドに対するDer p1ブライムドT細胞の応答を示す、第15a図に示す同一のデータから誘導されたグラフの表示である。

ブライムし、そして少なくとも2のS. I. をもつ応答のT細胞刺激指数により、Der p1およびDer f1タンパク質から誘導された所望の長さの選択したペプチドに対する応答について分析した、10人の患者からのT細胞の応答を描写するグラフの表示である。

第18b図は、試験した個体内の少なくとも2のS. I. をもつ応答の百分率（各バーの上）、平均T細胞刺激指数（各バーの上の括弧内）および等級をつけたペプチドの応答の合計（X軸）により分析した、好ましいDer p1タンパク質に対するDer f1ブライムドT細胞系の応答を示す第18a図に示す同一のデータから誘導されたグラフの表示である。

第18c図は、ダニのグループIのアレルゲンでin vitroブライムし、そして試験した個体内の少なくとも2のS. I. をもつ応答の百分率およびペプチドについて陽性の応答の平均T細胞刺激指数により、好ましいDer p1およびDer f1ペプチドに対する応答について分析した4人の合致した患者の応答を描写するグラフの表示である。

第18d図は、ダニのグループIIのアレルゲンでin vitroブライムし、そして試験した個体内の少なくとも2のS. I. をもつ応答の百分率およびペプチドについて陽性の応答の平均T細胞刺激指数により、好ましいDer p1ペプチドに対する応答について分析した6人の合致した患者の応答を描写するグラフの表示である。

第19a図～第19b図は、親和精製したおよび組換えのDer p1およびDer p11タンパク質およびある種のDer p1およびDer p11のオーバーラッピングペプチド質に対するIgEの直接

第16a図は、Der f1タンパク質に対してin vitroでブライムし、そして試験した個体内の少なくとも2のS. I. をもつ応答の百分率およびペプチドについて少なくとも2のS. I. をもつ平均T細胞刺激指数により、Der f1およびDer p1タンパク質アレルギーから誘導された所望の長さの選択したペプチドに対する応答について分析した、9人の患者からのT細胞系統の応答を描写するグラフの表示である。

第16b図は、試験した個体内の少なくとも2のS. I. をもつ応答の百分率およびペプチドについて少なくとも2のS. I. をもつ平均T細胞刺激指数により、好ましいDer f1およびDer p1ペプチドに対するDer f1ブライムドT細胞系統の応答を示す、第16a図に示す同一のデータから誘導されたグラフの表示である。

第17a図は、Der p11タンパク質に対してin vitroでブライムし、そして少なくとも2のS. I. をもつ応答のT細胞刺激指数により、Der p11タンパク質から誘導された所望の長さの選択したペプチドに対する応答について分析した、29人の患者からのT細胞の応答を描写するグラフの表示である。

第17b図は、Der f11タンパク質に対してin vitroでブライムし、そして試験した個体内の少なくとも2のS. I. をもつ応答の百分率（各バーの上）、平均T細胞刺激指数（各バーの上の括弧内）および等級をつけたペプチドの応答の合計（X軸）により、Der p11タンパク質から誘導された選択したペプチドに対する応答について分析した、30人の患者の応答を描写するグラフの表示である。

第18a図は、Der f11タンパク質に対してin vitroで

結合アッセイの結果のグラフの表示である。

第20a図～第20b図は、親和精製したおよび組換えのDer f1およびDer f11タンパク質およびある種のDer f1およびDer f11のオーバーラッピングペプチド質に対するIgEの直接結合アッセイの結果のグラフの表示である。

第21a図～第21h図は、生化学的に精製したダニのアレルゲン（PMA）の混合物およびDer p1、Der f1、Der p11およびDer f11から誘導されたペプチドに対するIgEの直接結合アッセイの結果のグラフの表示である。

第22図は、Der p1タンパク質における多形性を図解する5つのDer p1のクローン（a）～（e）のアミノ酸配列の複合体の整列である。記号（-）を使用して、Der p1のクローンのアミノ酸残基がその位置においてDer p1（a）の対応するアミノ酸配列と同一であることを示す。これらのクローンのアミノ酸配列は、Der p1において有意の変動が存在しうることを示し、5つの多形性アミノ酸残基が5つの配列の中に見いだされる。

第23図は、Der p11タンパク質における多形性を図解する3つのDer p11のクローン（c）、（1）および（2）のアミノ酸配列の複合体の整列である。番号はDer p11（c）クローンの配列を意味する。記号（.）を使用して、Der p11のクローンのアミノ酸残基がその位置においてDer p11（c）の対応するアミノ酸配列と同一であることを示す。

第24図は、Der f11タンパク質における多形性を図解する6つのDer f11のクローン（すなわち、pFL1、pFL2、MT

3、MT5、MT18およびMT19のアミノ酸配列の複合体の配列である。番号はDer_f11pFL1クローンの配列を意味する。記号()を使用して、Der_f11のクローンのアミノ酸残基がその位置においてDer_f11pFL1の対応するアミノ酸配列と同一であることを示す。

第25図は、Der_p1、Der_p11およびDer_f1のタンパク質アレルゲンから誘導された種々の領域からなる、選択したヌクレオチド配列およびアミノ酸配列を示す。

第26図は、Der_p1、Der_p11およびDer_f1のタンパク質アレルゲンから誘導された種々の領域からなる、選択したヌクレオチド配列およびアミノ酸配列を示す。

第27図は、Der_p1、Der_p11およびDer_f1のタンパク質アレルゲンから誘導された種々の領域からなる、選択したヌクレオチド配列およびアミノ酸配列を示す。

第28図は、本発明による修飾されたペプチドのアミノ酸配列を示す。

発明の詳細な記述

本発明は、ダーマトファゴイデス(Dermatophagoides)属の主要なタンパク質アレルゲンから誘導された単離されたペプチドを提供する。本明細書で使用するとき、ペプチドまたはタンパク質の断片は、タンパク質の全体のアミノ酸配列より少ないアミノ酸残基を有するアミノ酸配列を意味する。本発明のペプチドは、アレルゲンの少なくとも1つのT細胞エпитープを含んでなるDer_p1(配列識別番号:1および2)、Der_p11(配列識別番号:3および4)、Der_f1(配列識別番号:5および6)およびDer_f11(配列

識別番号:7および8)を包含する。

少なくとも2つの領域を含んでなり、各領域がダーマトファゴイデス(Dermatophagoides)属のタンパク質アレルゲンの少なくとも1つのT細胞エпитープを含んでなるペプチドも本発明の範囲内である。このようなペプチドの各領域は、同一であるか、あるいは異なるダニのアレルゲンのから誘導される。各々がダニのタンパク質アレルゲンの少なくとも2つのT細胞エпитープを含んでなる単離されたペプチドまたは単離されたペプチドの領域は、治療的効果の増加のためにとくに望ましい。本発明のペプチドに免疫学的に関係する(例えば、抗体またはT細胞の交差反応性により)ペプチドは、また、本発明の範囲内である。抗体の交差反応性により免疫学的に関係づけられるペプチドは、ダーマトファゴイデス(Dermatophagoides)属のタンパク質アレルゲンのペプチドに対して特異的である抗体により結合される。T細胞の交差反応性により免疫学的に関係づけられるペプチドは、本発明のペプチドと同一のT細胞と反応することができる。

本発明の単離されたペプチドは、このようなペプチドをエンコードする配列を有する核酸で形質転換された宿主細胞における組み換えDNA技術により生産することができる。本発明の単離されたペプチドは、また、化学的合成により生産することができる。ある種の制限された場合において、単離されたペプチドはタンパク質アレルゲンの化学的切断により生産することができる。ペプチドを組み換え技術により生産するとき、ペプチドをエンコードする配列を有する核酸または前記核酸配列の機能的同等体で形質転換された宿主細胞を細胞に適当な培地の中で培養し、そしてペプチドを細胞培地、宿主細胞または両者から、ペプチドおよび

タンパク質の精製のためにこの分野において知られている技術により、精製することができ、このような技術はイオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、限外濾過、電気泳動、あるいはペプチド、ペプチドを誘導したダーマトファゴイデス(Dermatophagoides)属のタンパク質アレルゲン、またはその一部分に対して特異的な抗体を使用する免疫精製を包含する。本発明の単離されたペプチドは、組み換えDNA技術により生産するとき、細胞物質または培地を實質的に含まないか、あるいは化学的に合成したとき、化学的前駆体または他の化学物質を實質的に含まない。

本発明は、発現ベクターおよび本発明の核酸配列を発現するように形質転換された宿主細胞を提供する。ダニのアレルゲンをコードする核酸配列、またはその少なくとも1つの断片は、細菌細胞、例えば、大腸菌(E.coli)、昆虫細胞(バキュロウイルス)、酵母菌、または哺乳動物細胞、例えば、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)の中で発現することができる。適当な発現ベクター、プロモーター、エンハンサー、および他の発現コントロール要素は、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual、第2版、Cold Spring Harbor Laboratory Press、ニューヨーク(1989)の中に見いだすことができる。他の適当な発現ベクター、プロモーター、エンハンサー、および他の発現コントロール要素は当業者には知られている。哺乳動物、酵母菌または昆虫の細胞の中の発現は、組換え物質の部分的または完全なグリコシル化および糖相互または糖内のジサルファイド結合の形成に導く。酵母菌の中の発現に適当なベクターは、YepSec1(Bald

arir(1978)EMBO J. 6:229-234); pMFa(KurjanおよびHerskowitz(1982)Cell 30:933-943); JRY88(Schultzら(1987)Gene 54:113-123)およびpYES2(インビトロゲン・コーポレーション[Invitrogen Corporation]、カリフォルニア州サンディエゴ)を包含する。これらのベクターは自由に入手可能である。バキュロウイルスおよび哺乳動物の発現系は、また、入手可能である。例えば、昆虫細胞の中の発現のためにバキュロウイルス系は商業的に入手可能である(ファーマーゲン[PharMingen]、カリフォルニア州サンディエゴ)が、哺乳動物細胞の中の発現のためにpMSGは商業的に入手可能である(ファーマシア[Pharmacia]、ニュージャージー州ピスカタウェイ)。

大腸菌(E.coli)の中の発現のために適当な発現ベクターは、なかでも、pTRC(Amannら(1988)、Gene 69:301-315); pGEX(Amrad Corp.、オーストラリア国メルボルン); pMAL(N.E. Biolabs、マサチューセッツ州ベリイ); pRIT5(Pharmacia、ニュージャージー州ピスカタウェイ); pET-11d(Novagen、ウイソコンシン州メディソン)Jameelら、(1990)、J. Virol. 64:3963-3966; およびpSEM(Knappら(1990)Bio Techniques 3:280-281)を包含する。例えば、pTRCおよびpET-11dの使用は、未融合のタンパク質の発現に導くであろう。pMAL、pRIT5、pSEMおよびpGEXの使用は、マルトースE結合性タンパク質(pMAL)、プロテインA(pR

IT5)、切頭β-ガラクトナーゼ(PSEM)、またはグルタチオンS-トランスフェラーゼ(pGEX)に融合したアレルゲンの発現に導くであろう。ダニのタンパク質アレルゲンまたはそれらの1または2以上の断片を融合タンパク質として発現させるとき、酵素切断部位を宿主タンパク質とタンパク質アレルゲンまたはその断片との間の融合接合部に導入することはとくに有利である。次いで、ダニのタンパク質アレルゲンまたはその断片を、酵素的部位における酵素的切断およびタンパク質およびペプチドの精製の普通の技術を使用する生化学的精製により、融合タンパク質から回収することができる。適当な酵素の切断部位は、血液凝固因子Xaまたはトロンビンについてのものを包含し、それらについての切断の適当な酵素およびプロトコールは、例えば、シグマ・ケミカル・カンパニー(Sigma Chemical Company)ミズリー州セントルイスおよびN. E. バイオラプス(Biolabs)マサチューセッツ州ベリイ、商業的に入手可能である。異なるベクターは、また、異なるプロモーター領域を有し、これらの領域は、例えば、IPTG誘発(PRTC, Amannら、(1988)、前掲:pET-11d、Novagen、ウイスコンシン州マディソン)または温度誘発(pRIT5、Pharmacia、ニュージャージー州ピスカタウェイ)を使用して構成または誘発可能な発現を可能とする。

本発明の単離されたペプチドを得るために、実施例11に記載するように、ダニのアレルゲンを所望の長さの非オーバーラッピングペプチドまたは所望の長さのオーバーラッピングペプチドに分割し、これらは組換え的に、合成的に、あるいはある種の制限された場合において、アレルゲンの化学的切断により生産することができる。少なくとも1つの

しいペプチドは少なくとも2.5、より好ましくは少なくとも3.5、なおより好ましくは少なくとも4.0、そして最も好ましくは少なくとも5.0の平均T細胞刺激指数を有する。

さらに、好ましいペプチドは少なくとも約100、より好ましくは少なくとも150、なおより好ましくは少なくとも約200、そして最も好ましくは少なくとも約250の陽性指数(P. I.)を有する。ペプチドについての陽性指数は、家ほりダニに対して感受性の個体の集団(例えば、好ましくは少なくとも9個体、より好ましくは少なくとも16またはそれ以上、より好ましくは少なくとも29またはそれ以上の個体、あるいはなおより好ましくは少なくとも30またはそれ以上の個体)において、平均T細胞刺激指数×ペプチドに対して応答するT細胞を有する個体の百分率により決定される。こうして、陽性指数は家ほりダニに対して感受性の個体のある集団における、ペプチドに対するT細胞の応答の強さ(S. I.)およびペプチドに対するT細胞の応答の頻度の両者を表す。例えば、第5図に示すように、ペプチドDP 1-1は試験した個体のグループにおいて4.7の平均S. I. および73%の陽性の応答を有して、343.1の陽性指数を生ずる。少なくとも約150の陽性指数および少なくとも約4の平均T細胞刺激指数を有するD e r p 1ペプチドは、DP 1-1(配列識別番号:9):DP 1-21.1(配列識別番号:27):DP 1-21.2(配列識別番号:28):DP 1-23.1(配列識別番号:33):DP 1-23.2(配列識別番号:34):DP 1-25.2(配列識別番号:36):およびDP 1-26.1(配列識別番号:37)を包含する。

T細胞エビトープを含んでなるペプチドは、T細胞の応答、例えば、刺激(すなわち、増殖またはリンホカインの分泌)を引き出すことができ、および/またはT細胞のアネルギー(すなわち、寛容性)を誘発することができる。少なくとも1つのT細胞エビトープを含んでなるペプチドを決定するために、単離されたペプチドを、例えば、T細胞の生物学的技術により、試験して、ペプチドがT細胞の応答を引き出すか、あるいはT細胞のアネルギーを誘発すかどうかを測定する。T細胞の応答を引き出すか、あるいはT細胞のアネルギーを誘発することがわかったペプチドは、T細胞の刺激活性を有すると定義する。

実施例に記載するように、ダニのアレルゲンに対して感受性の個体(すなわち、ダニのアレルゲンに対するI g E 仲介免疫応答を有する個体)から得られたT細胞をアレルゲンから誘導されたペプチドとともに培養し、そして、例えば、トリチウム化チミジンの細胞の吸収により測定して、ペプチドに反応してT細胞の増殖が起こるかどうかを決定することによって、ヒトT細胞の刺激活性を試験することができる。ペプチドに対するT細胞により応答についての刺激指数は、ペプチドに反応する最大CPM/対照のCPMとして計算することができる。2に等しいか、あるいはそれより大きいT細胞刺激指数(S. I.)×バックグラウンドのレベルを「陽性」と考える。陽性の結果を使用して、試験したペプチドのグループについての各ペプチドの平均刺激指数を計算する。本発明の好ましいペプチドは、少なくとも1つのT細胞エビトープを含んでなり、そして2.0より大きいか、あるいはそれに等しい平均T細胞刺激指数を有する。2.0より大きいか、あるいはそれに等しいT細胞刺激指数を有するペプチドは治療剤として有用であると考えられる。好ま

例えば、優秀なマッピング技術により、正確なT細胞エビトープを決定するために、T細胞の生物学的技術により決定してT細胞刺激活性を有し、こうして少なくとも1つのT細胞エビトープを含んでなるペプチドを、そのペプチドのアミノまたはカルボキシル末端におけるアミノ酸残基の付加または欠失により修飾し、そして試験して修飾されたペプチドに対するT細胞の反応性の変化を測定する。天然タンパク質の配列におけるオーバーラップの区域を共有する2またはそれ以上のペプチドを、T細胞の生物学的技術により測定して、ヒトT細胞刺激活性を有することが発見された場合、このようなペプチドのすべてまたは一部分を含んでなる追加のペプチドを生産し、そしてこれらの追加のペプチドを同様な手順により試験することができる。この技術に従い、ペプチドを選抜し、そして組換え的にまたは合成的に生産することができる。ペプチドは種々の因子、例えば、ペプチドに対するT細胞の応答の強さ(例えば、刺激指数)、家ほりダニに対して感受性の個体の集団におけるペプチドに対するT細胞の応答の頻度、およびダーマトファゴイデス(Dermatophagoides)属の他のアレルゲンとのペプチドの潜在的交差反応性に基づいて選抜される。これらの選抜したペプチドの物理的または化学的性質(例えば、溶解度、安定性)を検査して、ペプチドが治療用組成物における使用に適当であるかどうか、あるいはペプチドがここに記載する修飾を必要とするかどうかを決定する。選抜したペプチドまたは選抜した修飾されたペプチドがヒトT細胞を刺激する(例えば、増殖、リンホカインの分泌を誘発する)能力を測定する。

さらに、本発明の好ましいペプチドは免疫グロブリンE(I g E)に結合しないか、あるいはペプチドを誘導したタンパク質アレルゲンがI

g Eに結合するより実質的に少ない程度にI g Eに結合する。標準の免疫治療の主要な合併症はI g E仲介応答、例えば、アナフィラキシーである。免疫グロブリンEは、マスト細胞または好塩基性細胞上のI g Eへの抗原の結合または交差連鎖およびメディエーター（例えば、ヒスタミン、セロトニン、好酸球の化学走性因子）の解放から生ずるアナフィラキシーの反応のメディエーターである。こうして、家はこりダニに対して感受性の個体の集団の実質的な百分率におけるアナフィラキシーは、家はこりダニのアレルゲンに対して感受性の個体の集団の実質的な百分率（例えば、少なくとも約75%）においてI g Eに結合しない1または2以上のペプチドの免疫治療における使用により回避することができるか、あるいはペプチドがI g Eに結合する場合、このような結合はマスト細胞または好塩基性細胞からのメディエーターの解放を生じない。アナフィラキシーの危険は、I g Eへの結合が減少した1または2以上のペプチドの免疫治療における使用により減少することができる。そのうえ、最小のI g E刺激活性を有するペプチドは治療効果のために望ましい。最小のI g E刺激活性は、天然タンパク質アレルゲン（例えば、Der p 1）により刺激されるI g Eの生産および/またはI L-4の生産の量より少ないI g Eの生産を意味する。

本発明のペプチドは、家はこりダニに対して感受性の個体に投与したとき、アレルゲンに対する個体のアレルギーの応答を変更することができる。とくに、ダニのアレルゲンの少なくとも1つのT細胞エпитープまたはダニのアレルゲンから誘導された少なくとも2つの領域からなり、各々が少なくとも1つのT細胞エпитープからなる、本発明のペプチドは、家はこりダニに対して感受性の個体に投与したとき、アレルゲンに

生において基本的に重要であり、そしてその生産は、Tヘルパー細胞のレベルにおいて、分泌されたリンホカインの性質により事象のカスケードにおいて前期に影響を受ける。T細胞エピトープは、そのエピトープがタンパク質のアミノ酸配列において隣接および/または非隣接であることができるレセプターの認識に対して必須のアミノ酸残基からなる場合、T細胞のレセプターによる認識の基本的要素または最小の単位である。T細胞エピトープをまね、そしてダーマトファゴイデス（Der m a t o p h a g o i d e s）属のタンパク質アレルゲンに対してアレルギーの応答を変更するアミノ酸配列は、本発明の範囲内である。

本発明のペプチドへのダニのアレルギーの患者の曝露は、T細胞の下位集団を寛容化またはアネルギー化し、こうしてそれらは1または2以上のダニのアレルゲンに対して非応答性となり、そしてこのような曝露のときの免疫応答のマウンティング（m o u n t i n g）に参加しない。さらに、本発明のペプチドの投与は、天然に見いだされるダニのタンパク質アレルゲンまたはその一部分への曝露と比較して、リンホカインの分泌のプロファイルを変更することができる（例えば、I L-4の減少および/またはI L-2の増加を生ずる）。さらに、本発明のペプチドへの曝露は、通常1または2以上のダニのアレルゲンに対する応答に参加するT細胞の下位集団に影響を及ぼすことがあり、こうしてT細胞はアレルゲンへの通常の曝露の1または2以上の部位（例えば、鼻粘膜、皮膚および肺）から離れてペプチドの治療的投与の1または2以上の部位に向かって引かれる。T細胞の下位集団のこの再分布は、1または2以上のダニのアレルゲンへの通常の曝露の部位における免疫応答をマウントする個体の免疫系の能力を軽減または減少し、アレルギーの症状を減

対する個体のT細胞の応答を変更することができる。ここにおいて使用するとき、家はこりダニのアレルゲンに対して感受性の個体のアレルギーの応答の変更は、非応答性、あるいは標準の臨床的手順（参照、例えば、Varneyら、British Medical Journal 1, 302: 265-269 (1990)）により決定して、ダニのタンパク質アレルゲン誘発ぜん息症候群の減少を包含する、ダニのアレルゲンに対して曝露したときの症状の減少として定義される。ここにおいて使用するとき、症状の減少は、個体が本発明の1または2以上のペプチドを使用する処置の養生法を完結した後、アレルゲンに対して個体のアレルギーの応答の減少を包含する。この減少は主観的（すなわち、患者はアレルゲンの存在下により快適に感ずる）であることがある。症状の減少は、この分野において知られているように標準の皮膚試験を使用して、臨床的に同様に決定することができる。

ここに記載する研究の結果として、少なくとも1つのT細胞エピトープからなるダニのアレルゲンから誘導されたペプチドが生産された。T細胞エピトープは、ダニのアレルゲンの臨床的症狀の原因となる1または2以上のダニのアレルゲンに対する免疫応答の開始および継続させることに関係すると信じられる。これらのT細胞エピトープは、Tヘルパー細胞のレベルにおいて、抗原提示細胞の表面上の適当なH L A分子に結合し、そして関係するT細胞の下位集団を刺激することによって、前期の事象をトリガーすると考えられる。これらの事象はT細胞の増殖、リンホカインの分泌、局所的炎症反応、追加の免疫細胞のその部位への漸増、および抗体の生産に導くB細胞のカスケードの活性化に導く。これらの抗体の1つのアイソタイプであるI g Eはアレルギーの症状の発

少させることができる。

本発明の単離されたペプチドは、ダーマトファゴイデス（Der m a t o p h a g o i d e s）属のタンパク質アレルゲンの少なくとも1つのT細胞エピトープを含んでなり、したがって、タンパク質アレルゲンの少なくともほぼ7つのアミノ酸残基を含んでなる。処置の効果の目的で、本発明の治療用組成物は好ましくはダニのアレルゲンの少なくとも2つのT細胞エピトープを含んでなる。したがって、本発明の単離されたペプチドは好ましくは少なくとも2つのT細胞エピトープを含んでなり、したがって、少なくともほぼ8つのアミノ酸残基、好ましくは15のアミノ酸残基を含んでなる。さらに、本発明の治療用組成物は、好ましくは、家はこりダニに対して感受性の個体へのこの組成物の投与の治療的養生法がタンパク質アレルゲンに対して寛容化されている個体のT細胞を生ずるように、十分な百分率の全体のタンパク質アレルゲンのT細胞エピトープを含んでなる。長さがほぼ45までのアミノ酸残基、最も好ましくはほぼ30までのアミノ酸残基を含んでなる本発明の合成的に生産されたペプチドが、とくに望ましい。なぜなら、長さが増加すると、ペプチドの合成が困難となることがあり、ならびにペプチドとそれが誘導されるタンパク質アレルゲンとの間のコンフォメーションの類似性が維持するために、望ましくない性質（例えば、免疫グロブリンの結合または酵素活性）が保持されるからである。第3図および第4図に示すペプチドのすべては、ヒトT細胞刺激活性を有することが発見された。

好ましいペプチドは、Der p 1、Der f 1、Der p 1 1およびDer f 1 1のタンパク質アレルゲンの範囲内の主要なT細胞反応性の区域、すなわち、領域1、領域2、領域3、領域4、領域5、

領域6a、領域6b、領域7、領域8、領域9および領域10のすべてまたは一部分を含んでなる。各区域は次のように定義される：領域1はDer p IおよびDer f Iのタンパク質アレルゲンのアミノ酸残基1~28を含んでなる；領域2はDer p IおよびDer f Iのタンパク質アレルゲンのアミノ酸残基36~68を含んでなる；領域3はDer p IおよびDer f Iのタンパク質アレルゲンのアミノ酸残基74~109を含んでなる；領域4はDer p IおよびDer f Iのタンパク質アレルゲンのアミノ酸残基118~139を含んでなる；領域5はDer p IおよびDer f Iのタンパク質アレルゲンのアミノ酸残基141~166を含んでなる；領域6aはDer p IおよびDer f Iのタンパク質アレルゲンのアミノ酸残基161~185を含んでなる；領域6bはDer p IおよびDer f Iのタンパク質アレルゲンのアミノ酸残基173~201を含んでなる；領域7はDer p IIおよびDer f IIのタンパク質アレルゲンのアミノ酸残基1~26を含んでなる；領域8はDer p IIおよびDer f IIのタンパク質アレルゲンのアミノ酸残基33~67を含んでなる；領域9はDer p IIおよびDer f IIのタンパク質アレルゲンのアミノ酸残基79~104を含んでなる；領域10はDer p IおよびDer f Iのタンパク質アレルゲンのアミノ酸残基107~129を含んでなる。

Der p Iタンパク質から誘導された好ましいペプチドは、下記のペプチドのすべてまたは一部分を含んでなる：DP I-1（配列識別番号：9）；DP I-2（配列識別番号：10）；DP I-3（配列識別番号：11）；DP I-4（配列識別番号：12）；DP I-

p Iタンパク質から誘導されたペプチドがDPI-21、2、DPI-23、1およびDPI-26、1のすべてまたは一部分を含んでなり、ここでペプチドの一部分は、第5図および第13図に示すように、それが誘導されたペプチドの平均T細胞刺激指数に等しいか、あるいはそれより大きい平均T細胞刺激指数を有する。

Der f I、Der p IIおよびDer f IIタンパク質から誘導された好ましいペプチドは、次のものを包含する：DF I-1（配列識別番号：72）；DF I-2、1（配列識別番号：73）；DF I-3（配列識別番号：74）；DF I-4（配列識別番号：75）；DF I-11（配列識別番号：76）；DF I-12（配列識別番号：77）；DF I-5（配列識別番号：78）；DF I-13（配列識別番号：79）；DF I-14（配列識別番号：80）；DF I-15（配列識別番号：81）；DF I-6（配列識別番号：82）；DF I-7（配列識別番号：83）；DF I-8、1（配列識別番号：84）；DF I-8（配列識別番号：85）；DF I-9（配列識別番号：86）；DF I-16（配列識別番号：87）；DF I-10（配列識別番号：88）；DF I-17（配列識別番号：89）；DF I-21、1（配列識別番号：90）；DF I-21、2（配列識別番号：91）；DF I-22、1（配列識別番号：92）；DF I-22、2（配列識別番号：93）；DF I-22、4（配列識別番号：94）；DF I-23、1（配列識別番号：95）；DF I-23、2（配列識別番号：96）；DF I-25、1（配列識別番号：97）；DF I-25、2（配列識別番号：98）；DF I-26、1（配列識別番号：99）；DF I-27、1（配列

-11、1（配列識別番号：13）；DP I-12、1（配列識別番号：14）；DP I-5（配列識別番号：15）；DP I-13（配列識別番号：17）；DP I-14（配列識別番号：18）；DP I-15（配列識別番号：19）；DP I-6、1（配列識別番号：20）；DP I-7、1（配列識別番号：21）；DP I-8（配列識別番号：22）；DP I-9（配列識別番号：23）；DP I-16（配列識別番号：24）；DP I-10（配列識別番号：25）；DP I-17（配列識別番号：26）；DP I-21、1（配列識別番号：27）；DP I-21、2（配列識別番号：28）；DP I-22、1（配列識別番号：29）；DP I-22、2（配列識別番号：30）；DP I-22、3（配列識別番号：31）；DP I-22、4（配列識別番号：32）；DP I-23、1（配列識別番号：33）；DP I-23、2（配列識別番号：34）；DP I-25、1（配列識別番号：35）；DP I-25、2（配列識別番号：36）；DP I-26、1（配列識別番号：37）；DP I-27、1（配列識別番号：38）；DP I-28、1（配列識別番号：39）；DP I-28、2（配列識別番号：40）、ここでペプチドの一部分は、第5図および第13図に示すように、それを誘導したペプチドの平均T細胞刺激指数に等しいか、あるいはそれより大きい平均T細胞刺激指数を有する。さらに好ましいのは、Der p Iタンパク質から誘導されたペプチドが下記のペプチドのすべてまたは一部分を含んでなる：DPI-21、2、DPI-22、2、DPI-23、1、DPI-25、2、DPI-26、1、DPI-27、1およびDPI-28、1のペプチドを含んでなり、そして最も好ましくは、Der

識別番号：100）；DF I-28、1（配列識別番号：101）；DF I-28、2（配列識別番号：102）；DP II-20（配列識別番号：50）；DP II-20、1（配列識別番号：51）；DP II-20、2（配列識別番号：52）；DP II-20、3（配列識別番号：53）；DP II-20、4（配列識別番号：54）；DP II-20、5（配列識別番号：55）；DP II-20、6（配列識別番号：56）；DP II-1（配列識別番号：41）；DP II-2（配列識別番号：42）；DP II-3、1（配列識別番号：43）；DP II-4（配列識別番号：44）；DP II-5（配列識別番号：45）；DP II-6（配列識別番号：46）；DP II-7（配列識別番号：47）；DP II-8（配列識別番号：48）；DP II-9（配列識別番号：49）；DP II-1、1（配列識別番号：57）；DP II-1、2（配列識別番号：58）；DP II-2、1（配列識別番号：59）；DP II-2、2（配列識別番号：60）；DP II-2、3（配列識別番号：61）；DP II-21（配列識別番号：62）；DP II-22（配列識別番号：63）；DP II-26（配列識別番号：64）；DP II-26、1（配列識別番号：65）；DP II-23（配列識別番号：66）；DP II-23、1（配列識別番号：67）；DP II-24（配列識別番号：68）；DP II-25（配列識別番号：69）；DP II-25、1（配列識別番号：70）；DP II-25、2（配列識別番号：71）；DF II-1（配列識別番号：103）；DF II-2（配列識別番号：104）；DF II-1、3、1（配列識別番号：105）；DF II-3、1（配列識別番号

: 106): DF 11-4. 5 (配列識別 号: 107): DF 11-4. 3 (配列識別番号: 108): DF 11-15 (配列識別番号: 109): DF 11-16 (配列識別番号: 110): DF 11-17 (配列識別番号: 111): DF 11-18 (配列識別 号: 112): DF 11-19 (配列識別 号: 113): DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114): DF 11-21 (配列識別番号: 115): および DF 11-22 (配列識別 号: 116)、または少なくとも1つのT細胞エпитープを含んでなるペプチドの一部分。好ましくは、Der f1、Der p11およびDer f11から誘導されたペプチドの一部分は、第10図、第15a図、第15b図および第16図に示すように、それが誘導されたペプチドのペプチドの平均T細胞刺激指数に等しいか、あるいはそれより大きい平均T細胞刺激指数を有する。より好ましくは、Der p11およびDer f1タンパク質から誘導されたペプチドは下記のペプチドのすべてまたは一部分を含んでなる: DF 1-22. 2、DP 11-20. 6、DP 11-22、DP 11-24およびDP 11-25. 2。

本発明の1つの態様は、ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属のタンパク質アレルゲンのペプチドを特徴とする。このペプチドまたはその一部分は、タンパク質アレルゲンの少なくとも1つのT細胞エпитープを含んでなり、そして式X-Y-Zを有し、ここでYは、DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90): DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91): DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92): DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93): DF 1-22. 4 (配列識別番号: 94): DF 1-23. 1 (配列識別番号:

配列識別番号: 108): DF 11-15 (配列識別番号: 109): DF 11-16 (配列識別番号: 110): DF 11-17 (配列識別番号: 111): DF 11-18 (配列識別番号: 112): DF 11-19 (配列識別番号: 113): DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114): DF 11-21 (配列識別番号: 115): および DF 11-22 (配列識別番号: 116) から成る群より選択されるアミノ酸配列である。さらに、Xはタンパク質アレルゲンのアミノ酸配列の中のYのアミノ末端に隣接するアミノ酸残基であり、そしてZはタンパク質アレルゲンのアミノ酸配列の中のYのカルボキシ末端に隣接するアミノ酸残基である。この式において、nは0~30であり、そしてmは0~30である。

本発明の他の態様は、少なくとも2つの領域を含んでなり、各領域がダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属のタンパク質アレルゲンの少なくとも1つのT細胞エпитープを含んでなる(したがって、各領域が少なくともほぼ7つのアミノ酸残基を含んでなる)ペプチドを提供する。少なくとも2つの領域を含んでなるこれらのペプチドは、所望の数のアミノ酸残基を含んでなることができ、そしてダニのアレルゲンの好ましくは少なくとも約14、なおより好ましくは約30、最も好ましくは少なくとも40のアミノ酸残基を含んでなることができる。このようなペプチドの各領域は、長さが好ましくは45までのアミノ酸残基、より好ましくは40までの残基、最も好ましくは30までのアミノ酸残基を含んでなる。なぜなら、領域の長さが増加すると、ペプチドの合成が困難となることもあり、ならびにペプチドとそれが誘導されたタンパク質アレルゲンとの間のコンフォメーションの類似性が

95): DF 1-23. 2 (配列識別 号: 96): DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97): DF 1-25. 2 (配列識別番号: 98): DF 1-26. 1 (配列識別番号: 99): DF 1-27. 1 (配列識別番号: 100): DF 1-28. 1 (配列識別番号: 101): DF 1-28. 2 (配列識別番号: 102): DF 1-1 (配列識別番号: 72): DP 11-20 (配列識別番号: 50): DP 11-20. 1 (配列識別番号: 51): DP 11-20. 2 (配列識別番号: 52): DP 11-20. 3 (配列識別番号: 53): DP 11-20. 4 (配列識別番号: 54): DP 11-20. 5 (配列識別番号: 55): DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56): DP 11-1 (配列識別番号: 41): DP 11-1. 1 (配列識別番号: 57): DP 11-1. 2 (配列識別番号: 58): DP 11-2. 1 (配列識別番号: 59): DP 11-2. 2 (配列識別番号: 60): DP 11-2. 3 (配列識別番号: 61): DP 11-21 (配列識別番号: 62): DP 11-22 (配列識別番号: 63): DP 11-26 (配列識別番号: 64): DP 11-26. 1 (配列識別番号: 65): DP 11-23 (配列識別番号: 66): DP 11-23. 1 (配列識別番号: 67): DP 11-24 (配列識別番号: 68): DP 11-25 (配列識別番号: 69): DP 11-25. 1 (配列識別番号: 70): DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71): DF 11-1 (配列識別番号: 103): DF 11-2 (配列識別番号: 104): DF 11-13. 1 (配列識別番号: 105): DF 11-3. 1 (配列識別番号: 106): DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107): DF 11-4. 3 (配

維持されるために、望ましくない性質(例えば、免疫グロブリンの結合または酵素活性)が保持されるからである。このようなリンカーは任意の非エпитープのアミノ酸配列または他の適当な連鎖または接合因子であることができる。少なくとも2つの領域を含んでなり、各々が少なくとも1つのT細胞エпитープを含んでなる好ましいペプチドを得るために、アレルゲンまたは異なるダニのタンパク質アレルゲンの組み合わせの中の領域の天然に見いだされるコンフィグレーションと異なるコンフィグレーションで領域を配置する。例えば、1または2以上のT細胞エпитープを含有する領域を非隣接のコンフィグレーションで配置することができそして、好ましくは、同一のタンパク質アレルゲンまたはタンパク質アレルゲンの組み合わせから誘導することができる。非隣接は、領域を誘導したタンパク質アレルゲンの中に存在するアミノ酸配列の配置と異なる1または2以上のT細胞エпитープを含有する領域の配置として定義される。さらに、T細胞エпитープを含有する非隣接の領域は順次でない順序で配置することができる(例えば、アミノ酸がアミノ末端からカルボキシ末端に配置されている、1または2以上のT細胞エпитープを含有する領域を誘導した天然タンパク質アレルゲンのアミノ酸の順序を異なる順序で)。ペプチドはダニのアレルゲンのT細胞エпитープの少なくとも15%、少なくとも30%、少なくとも50%または100%までを含んでなることができる。

個々のペプチド領域を生産しそして試験して、どの領域がダニのアレルゲンに対して特異的な免疫グロブリンEに結合するか、そしてこのような領域のどれがマスト細胞または好塩基性細胞からメディエーター(例えば、ヒスタミン)を解放させるかを測定することができる。試験した

アレルギー性血清のほぼ10〜15%より大において免疫グロブリンEに結合しそしてマスト細胞または好塩基性細胞からメディエーターを解放させることが発見されたペプチド領域は、好ましくは、本発明のペプチドを形成するために配置されたペプチド領域の中に含まれない。

本発明の好ましいペプチドは、同一であるか、あるいは異なるダニの
 アレルゲン（例えば、Der p1、Der p11、Der f1お
 よびDer f11）から誘導された2またはそれ以上の領域からなる。
 例えば、1つの領域はDer p1から誘導されることができ、そして
 1つの領域はDer p11から誘導されることができ、1つの領域
 はDer f1から誘導されることができ、1つの領域はDer p
11から誘導されることができ、そして1つの領域はDer f1から
 誘導されることができ、1つの領域はDer p11から誘導される
 ことができ、そして1つの領域はDer f11から誘導されることが
 でき、そして1つの領域はDer f1から誘導されることができ、
 そして1つの領域はDer p11から誘導されることができ、さら
 に、領域は同一のタンパク質アレルゲン、例えば、Der p1および
Der p11などから誘導することができる。

本発明のペプチドの領域は、好ましくは、各ダニのアレルゲンの範囲内の主要なT細胞反応性の前述の好ましい区域（すなわち、Der p 1およびDer f 1の領域1〜6a〜6bおよびDer p 1 1およびDer f 1 1の領域7〜10）のすべてまたは一部分からなる。例えば、1つの領域は領域1のすべてまたは一部分（Der p 1またはDer f 1のアミノ酸残基1〜28）からなり、そして1つの領域は領域2（Der p 1またはDer f 1のアミノ酸残基36〜68）

番号：400）；DP I-1（配列識別番号：9）；DP I-1（配列識別番号：72）；DF I-21. 1（配列識別番号：90）；DF I-21. 2（配列識別番号：91）；DF I-22. 1（配列識別番号：92）；DF I-22. 2（配列識別番号：93）；DF I-22. 4（配列識別番号：94）；DF I-23. 1（配列識別番号：95）；DF I-23. 2（配列識別番号：96）；DF I-25. 1（配列識別番号：97）；DF I-25. 2（配列識別番号：98）；DF I-26. 1（配列識別番号：99）；DF I-27. 1（配列識別番号：100）；DF I-28. 1（配列識別番号：101）；DF I-28. 2（配列識別番号：102）；DP II-20（配列識別番号：50）；DP II-20. 1（配列識別番号：51）；DP II-20. 2（配列識別番号：52）；DP II-20. 3（配列識別番号：53）；DP II-20. 4（配列識別番号：54）；DP II-20. 5（配列識別番号：55）；DP II-20. 6（配列識別番号：56）；DP II-1（配列識別番号：41）；DP II-1. 1（配列識別番号：57）；DP II-1. 2（配列識別番号：58）；DP II-2. 1（配列識別番号：59）；DP II-2. 2（配列識別番号：60）；DP II-2. 3（配列識別番号：61）；DP II-21（配列識別番号：62）；DP II-22（配列識別番号：63）；DP II-26（配列識別番号：64）；DP II-26. 1（配列識別番号：65）；DP II-23（配列識別番号：66）；DP II-23. 1（配列識別番号：67）；DP II-24（配列識別番号：68）；DP II-25（配列識別番号：69）；DP II-25. 1（配

のすべてまたは一部分からなる。本発明のペプチドはこれらの領域（すなわち、領域1〜10）の2またはそれ以上ののすべてまたは一部分からなり、そして好ましい生ずるペプチドはI g Eに結合せず、そしてマスト細胞または好塩基性細胞からのメディエーターの解放を引き起こさない。Der p I および Der f I から誘導された好ましいペプチドは、領域1、領域2、領域3および必要に応じて領域4のすべてまたは一部分からなる。Der p I I および Der f I I から誘導された好ましいペプチドは、領域7および領域8および領域10のすべてまたは一部分からなる。さらに、これらの領域の1つはI g Eに結合しそしてマスト細胞または好塩基性細胞からのメディエーターの解放を引き起こすことが発見され、こうしてペプチドはこのような領域からならず、むしろI g Eに結合せず、そしてマスト細胞または好塩基性細胞からのメディエーターの解放を引き起こさないこのような領域から誘導された種々の領域を含んでなることが好ましい。

好ましい領域の例は、下記のアミノ酸配列のすべてまたは一部を含む：
 DP 1-21. 1 (配列識別番号：27)；DP 1-21. 2 (配列識別番号：28)；DP 1-22. 1 (配列識別番号：29)；
 DP 1-22. 2 (配列識別番号：30)；DP 1-22. 3 (配列識別番号：31)；DP 1-22. 4 (配列識別番号：32)；DP 1-23. 1 (配列識別番号：33)；DP 1-23. 2 (配列識別番号：34)；DP 1-25. 1 (配列識別番号：35)；DP 1-25. 2 (配列識別番号：36)；DP 1-26. 1 (配列識別番号：37)；DP 1-27. 1 (配列識別番号：38)；DP 1-28. 1 (配列識別番号：39)；DP 1-28. 2 (配列識別番号：40)。

列別番号: 70) ; DF 11-25. 2 (配列別番号: 71) ;
 DF 11-1 (配列別番号: 103) ; DF 11-2 (配列別
 番号: 104) ; DF 11-13. 1 (配列別番号: 105) ; D
 F 11-3. 1 (配列別番号: 106) ; DF 11-4. 5 (配
 列別番号: 107) ; DF 11-4. 3 (配列別番号: 108)
 ; DF 11-15 (配列別番号: 109) ; DF 11-16 (配
 列別番号: 110) ; DF 11-17 (配列別番号: 111) ;
 DF 11-18 (配列別番号: 112) ; DF 11-19 (配列
 番号: 113) ; DF 11-19. 1 (配列別番号: 114)
 ; DF 11-21 (配列別番号: 115) ; および DF 11-2
 2 (配列別番号: 116)、このような領域のアミノ酸配列は第3図
 および第4図に示されているか、あるいは前記領域の一部分は少なくと
 も1つのT細胞エピトープを含んでなる。

好ましいペプチドは2またはそれ以上の領域の種々の組み合わせを含んでなり、各領域は主要なT細胞反応性の前述の好ましい区域のすべてまたは一部分を含んでなる。好ましいペプチドは2またはそれ以上の領域の組み合わせを含んでなり（各領域は第3図および第4図に示されているアミノ酸配列を有する）前記領域は次のものを包含する：DP 1-21, 1（配列識別番号：29）およびDP 1-25, 1（配列識別番号：35）；DP 1-21, 1（配列識別番号：27）およびDP 1-25, 2（配列識別番号：36）；DP 1-22, 1（配列識別番号：29）およびDP 1-1（配列識別番号：9）；DP 1-21, 1（配列識別番号：27）、DP 1-22, 1（配列識別番号：29）、およびDP 1-25, 2（配列識別番号：36）；DP

I-21. 2 (配列識別番号: 28)、DP I-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP I-23. 1 (配列識別番号: 39): DP I-1 (配列識別番号: 9)、DP I-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP I-23. 1 (配列識別番号: 33): DP I-1 (配列識別番号: 9)、DP I-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP I-25. 2 (配列識別番号: 36): DP I-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP I-22. 1 (配列識別番号: 29)、DP I-23. 1 (配列識別番号: 33)、およびDP I-25. 2 (配列識別番号: 36): DP I-21. 2 (配列識別番号: 28)、DP I-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP I-25. 2 (配列識別番号: 36): DP I-21. 2 (配列識別番号: 27)、DP I-22. 1 (配列識別番号: 29)、DP I-25. 2 (配列識別番号: 36)、およびDP I-26. 1 (配列識別番号: 37): DF I-21. 2 (配列識別番号: 91) およびDF I-22. 1 (配列識別番号: 92): DF I-21. 1 (配列識別番号: 90)、DF I-22. 1 (配列識別番号: 92)、およびDF I-25. 1 (配列識別番号: 97): DF I-21. 2 (配列識別番号: 91)、DF I-22. 1 (配列識別番号: 92)、およびDF I-25. 1 (配列識別番号: 97): DF I-1 (配列識別番号: 72) およびDF I-22. 1 (配列識別番号: 92): DF I-1 (配列識別番号: 72)、DF I-22. 1 (配列識別番号: 92)、およびDF I-25. 1 (配列識別番号: 97): DF I-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDF I-25. 1 (配列識別番号: 35): DF I-12. 1 (配列識別番号: 90)、

DF I-22. 1 (配列識別番号: 92)、およびDF I-23. 1 (配列識別番号: 95): DP I-21. 1 (配列識別番号: 27)、およびDF I-22. 1 (配列識別番号: 92): DP I-1 (配列識別番号: 9)、DP I-23. 1 (配列識別番号: 33)、DP I-25. 1 (配列識別番号: 35)、およびDF I-1 (配列識別番号: 72): DP I-1 (配列識別番号: 9)、DP I-25. 1 (配列識別番号: 35)、DP I-23. 1 (配列識別番号: 33)、およびDF I-21. 2 (配列識別番号: 91): DP I-1 (配列識別番号: 9)、DP I-25. 1 (配列識別番号: 35)、DP I-23. 1 (配列識別番号: 33)、およびDF I-21. 1 (配列識別番号: 90): DP I-22 (配列識別番号: 63)、およびDP I-25. 2 (配列識別番号: 71): DP I-22 (配列識別番号: 63)、DP I-25. 2 (配列識別番号: 71)、およびDP I-21. 1 (配列識別番号: 27) およびDP I-1 (配列識別番号: 29): DP I-22 (配列識別番号: 63)、DP I-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP I-20. 6 (配列識別番号: 56)、DP I-22. 1 (配列識別番号: 29)、DP I-21. 1 (配列識別番号: 27)、およびDP I-23. 1 (配列識別番号: 33): DP I-22 (配列識別番号: 63)、DP I-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP I-20. 6 (配列識別番号: 56)、DP I-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP I-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP I-25. 2 (配列識別番号: 36): DP I-22 (配列識別番号: 63)、DP I-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP I-21. 1 (配

列識別番号: 27)、DP I-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP I-25. 2 (配列識別番号: 36): DP I-22 (配列識別番号: 63)、DP I-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP I-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP I-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP I-23. 1 (配列識別番号: 33): DP I-22 (配列識別番号: 63)、DP I-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP I-1 (配列識別番号: 9)、およびDP I-22. 1 (配列識別番号: 29): DF I-4. 5 (配列識別番号: 107) およびDF I-2 (配列識別番号: 104): DF I-4. 5 (配列識別番号: 107) およびDF I-19. 1 (配列識別番号: 114): DF I-4. 5 (配列識別番号: 107)、DF I-2 (配列識別番号: 104)、およびDF I-19. 1 (配列識別番号: 114): DF I-4. 5 (配列識別番号: 107)、DF I-2 (配列識別番号: 104)、およびDF I-9 (配列識別番号: 86): DF I-4. 5 (配列識別番号: 107)、およびDF I-21. 1 (配列識別番号: 90): DF I-4. 5 (配列識別番号: 107)、DP I-22 (配列識別番号: 63)、およびDP I-25. 2 (配列識別番号: 71): およびDF I-4. 5 (配列識別番号: 107)、DF I-2 (配列識別番号: 104)、およびDP I-22 (配列識別番号: 63)。

好ましいペプチドは、2またはそれ以上の領域の組み合わせを含んでなり、下記に組み合わせを包含する: DP I-21. 2、DP I-23. 1、DP I-26. 1、DP I-20. 6、DP I-

I-22、DP I-25. 2 およびDF I-22. 2: DP I-21. 1、DF I-22. 2: DP I-21. 2、DF I-22. 2、DP I-23. 1、DP I-25. 2、DP I-26. 1、DP I-27. 1、DP I-20. 6、DP I-22. 2、DP I-24. 1、およびDP I-25. 2: DP I-23. 1、DP I-21. 2、DP I-22、DF I-22. 2、DP I-20. 6、およびDP I-25. 2: DP I-23. 1、DP I-21. 2、DF I-22. 2、DP I-20. 6 およびDP I-25. 2: DP I-23. 1、DF I-22 およびDP I-20. 6: DP I-26. 1、DF I-22. 2 およびDP I-25. 2: DP I-21. 2、DF I-22. 2 およびDP I-22: およびDP I-21. 2 およびDP I-22。

最も好ましいペプチドは、Der pl、Der pl I、およびDer f Iから誘導された2またはそれ以上の領域の組み合わせ (各領域は第3図および第4図に示されているアミノ酸配列を有する) を含んでなり、前記好ましいペプチドの各々は第25図~第27図に示すようなアミノ酸配列の下記の特定の順次の配置を有する: それぞれ、DP I-26. 1、DP I-25. 2、DF I-22、DP I-20. 6 およびDP I-21. 1: それぞれ、DP I-25. 2、DF I-22. 2、DP I-23. 1、DP I-22、DP I-21. 2 およびDP I-20. 6: および、それぞれ、DP I-25. 2、DP I-21. 2、DP I-23. 1、DP I-26. 1、DP I-22、DP I-20. 6 およびDF I-

ー22. 2. 前述のペプチドの複配列およびアミノ酸配列は、それぞれ、第25図、第26図および第27図に示されている。

本発明の範囲内のダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属のタンパク質アレルゲンのペプチドは、ダニのアレルゲンに対するアレルギー反応を処置および防止する方法において使用することができる。こうして、本発明の1つの面は、少なくとも1つのT細胞エピトープ、あるいは好ましくは少なくとも2つのT細胞エピトープを含む Der p I、Der p II、Der f I、または Der f II のペプチド、および製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる治療用組成物を提供する。他の面において、治療用組成物は製剤学的に許容されうる担体または希釈剤、および少なくとも2つの領域を含んでなり、各領域が同一であるか、あるいは異なるダニのタンパク質アレルゲンから誘導されたダニのアレルゲンの少なくとも1つのT細胞エピトープを含んでなるペプチドを含む。

好ましい治療用組成物は、ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属の少なくとも1種のタンパク質アレルゲンの少なくとも1種のペプチドを含んでなる。この組成物は、家ほこりダニに対して感受性の個体へのその組成物の投与の治療的養生法がそのタンパク質アレルゲンに対して寛容化されている個体のT細胞を生ずるように、十分な百分率の少なくとも1種のタンパク質アレルゲンのT細胞エピトープを含んでなる。好ましくは、この組成物は、各タンパク質のT細胞反応性の少なくとも約40%、より好ましくは少なくとも約60%がこの組成物の中に含有されるように、十分な百分率の1または2以上のタンパク質アレルゲンのT細胞エピトープを含んでなる。このような組成

物は、家ほこりダニまたは家ほこりダニと免疫学的に交差反応性であるアレルゲンに対する感受性を処置または防止するために、個体に投与することができる。

個体を除感作するための本発明の治療用組成物の投与は、既知の技術を使用して実施することができる。例えば、少なくとも1つのT細胞エピトープからなるダニのアレルゲンから誘導されたペプチドを、適当な希釈剤、例えば、担体、および/またはアジュバントと組み合わせて投与することができる。個体においてT細胞のアレルギーを誘発するために、治療用組成物は、好ましくは、非免疫原性の形態で投与され、例えば、それはアジュバントを含有しない。製剤学的に許容されうる希釈剤は、生理的食塩水および水性緩衝液を包含する。製剤学的に許容されうる担体は、ポリエチレングリコール (Wieら、*International Archives of Allergy and Applied Immunology*, 64: 84-99 (1981)) およびリポソーム (Strejanら、*Journal of Neuroimmunology*, 7: 27 (1984)) を包含する。このような組成物は、一般に、注射 (皮下、静脈内など)、経口の投与 (例えば、カプセル剤の形態で)、吸入、経皮的適用または経直腸的投与により投与されるであろう。本発明の治療用組成物は、家ほこりダニに対して感受性の個体に、家ほこりダニのアレルゲンに対する個体の感受性を減少する (すなわち、アレルギーの応答を減少する) ために有効な投与量および時間の間投与される。治療的に有効量の1または2以上の同一であるか、あるいは異なる治療用組成物を、家ほこりダニに対して感受性の個体に同時にまたは順次に投与することができる。有効量の治療用組成

物は、家ほこりダニに対する個体の感受性の程度、年齢、性別、および個体の体重、および個体においてT細胞の応答を刺激するペプチドの能力のような因子に従い変化するであろう。

本発明のなお他の面において、少なくとも2つのペプチド (例えば、少なくとも2つのペプチドの物理的混合物) を含んでなり、各々がダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属のタンパク質アレルゲンの少なくとも1つのT細胞エピトープを含んでなる組成物が提供される。ペプチドは同一であるか、あるいは異なるダニのアレルゲンから誘導される。このような組成物は、製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を有する治療用組成物の形態で投与することができる。このような組成物の1または2以上の治療的に有効量を、家ほこりダニに対して感受性の個体に同時にまたは順次に投与することができる。

同時にまたは順次に投与することができるペプチドの好ましい組成物およびペプチドの好ましい組み合わせ (第3図および第4図に示されているアミノ酸配列を有するペプチドを含んでなる) は、下記の組み合わせを包含する: DP 1-21. 1 (配列識別番号: 29) および DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35); DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27) および DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36); DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29) および DP 1-1 (配列識別番号: 9); DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36); DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DP 1-23. 1 (配列識別番号: 39); DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-

22. 1 (配列識別番号: 29)、および DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33); DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36); DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33)、および DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36); DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36); DP 1-21. 2 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36)、および DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37); DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91) および DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92); DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90)、DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92)、および DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97); DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91)、DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92)、および DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97); DF 1-1 (配列識別番号: 72) および DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92); DF 1-1 (配列識別番号: 72)、DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92)、および DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97); DF 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DF 1-25. 1 (配列識別番号: 35); DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90)、DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92)、および DF 1-23. 1 (配列識別番号: 95); DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、および DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92);

92): DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33)、DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35)、および DF 1-1 (配列識別番号: 72): DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35)、DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33)、および DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91): DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35)、DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33)、および DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90): DP 11-22 (配列識別番号: 63)、および DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71): DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、および DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27) および DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29): DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、および DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33): DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56)、DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36): DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36): DP 11-22 (配列識別番号: 63)、

この程度は、T細胞の機能、T細胞の増殖またはそれらの組み合わせを評価することによって決定される。

また、このような目的について本発明のペプチドの構造を、溶解度の増加、治療的または予防的機能、または安定性 (例えば、*ex vivo* の貯蔵寿命、および *in vivo* のタンパク質分解に対する抵抗性) を増強するように、修飾することができる。アミノ酸配列が、例えば、アミノ酸の置換、欠失または付加により、修飾されて、免疫原性を変更したおよび/またはアレルギー性が減少した修飾されたペプチド、あるいは相補体が同一の目的で付加された修飾されたペプチドを生産することができる。

例えば、免疫原性の形態で投与したとき、強い増殖的応答または可能ならば増殖的応答を誘発する能力をもたない、ペプチドがT細胞のアレルギーを誘発しそしてMHCタンパク質に結合する能力を維持するように、ペプチドを修飾することができる。この場合において、T細胞のレセプターのための重要な結合性残基を、既知の技術 (例えば、各残基の置換およびT細胞反応性の存在または不存在の測定) により決定することができる。T細胞のレセプターとの相互作用に対して必須であることが示された残基は、必須のアミノ酸を、他の、好ましくは同様のアミノ酸残基 (保存的置換) (その存在はT細胞反応性を増強、減少するか、排除しないか、あるいはそれを生じない) で置換することによって、修飾することができる。さらに、T細胞のレセプターの相互作用のために必須ではないアミノ酸残基は、その組み合わせがT細胞反応性を増強、減少するか、あるいはそれを生じることができないが、関係するMHCに対する結合性を排除しない他のアミノ酸による置換により、修飾するこ

DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33): DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 1-1 (配列識別番号: 9)、および DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29): DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107) および DF 11-2 (配列識別番号: 104): DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107) および DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114): DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、DF 11-2 (配列識別番号: 104)、および DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114): DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、DF 11-2 (配列識別番号: 104)、および DF 11-9 (配列識別番号: 86): DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、および DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90): DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、DP 11-22 (配列識別番号: 63)、および DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71): および DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、DF 11-2 (配列識別番号: 104)、および DP 11-22 (配列識別番号: 63): および DP 1-26. 1、DP 11-25. 2、DP 1-22、DP 11-20. 6 および DP 1-21. 2。

本発明は、また、個体から得られた血液試料を本発明のペプチドと、血液成分とこのペプチドとの結合のために適当な条件下に、一緒にし、そしてこのような結合が起こる程度を測定することからなる、個体における家ほりダニに対する感受性を検出する方法を提供する。結合が起

とができる。

さらに、本発明のペプチドは、MHCタンパク質複合体との相互作用のために必須であることが示されたアミノ酸を、他の、好ましくは同様のアミノ酸残基 (保存的置換) (その存在はT細胞活性を増強、減少するか、排除しないか、あるいはそれを生じない) で置換することによって、修飾することができる。さらに、MHCタンパク質複合体との相互作用のために必須ではないが、なおMHCタンパク質複合体と結合するアミノ酸残基は、その組み合わせがT細胞反応性を増強し、生じないが、それを排除しない他のアミノ酸配列で置換することによって、修飾することができる。非必須アミノ酸との好ましいアミノ酸置換は、アラニン、グルタミン酸、またはメチルアミノ酸との置換を包含するが、これらに限定されない。

ペプチドの修飾の他の例は、システイン残基を好ましくはセリン、スレオニン、ロイシンまたはグルタミン酸で置換してジサルファイド結合を介する2量体を減少することである。例えば、いずれかのアレルギーの最初の10アミノ酸残基を含む Der p 11 または Der f 11 のペプチドの安定性は、第8アミノ酸残基に位置するシステインを好ましくはアラニン、またはグルタミン酸で置換するか、あるいはセリンまたはスレオニンで置換することによって増強することができる。

安定性および/または反応性を増強するために、ペプチドは、また、第25図〜第27図に示すように天然のアレルの変異型から生ずるタンパク質アレルゲンのアミノ酸配列の中に1または2以上の多形性を組み込むことによって、修飾することができる。さらに、D-アミノ酸、非天然アミノ酸または非アミノ酸類似体を置換または付加して、本発明の

範囲内の修飾されたペプチドを生産することができる。さらに、本発明のペプチドは、A. Sehonおよび共同研究者ら(Wieら、前掲)のポリエチレングリコール(PEG)法を使用して修飾して、PEGと接合したペプチドを生産することができる。さらに、PEGを本発明のペプチドの化学的合成の間に付加することができる。ペプチドまたはその一部分の修飾は、また、次のものを包含することができる: 還元/アルキル化(Tarr: タンパク質の微小特性決定の方法(Methods of Protein Microcharacterization)、J. E. Silver編、Humana Press、ニュージャージー州クリフトン、pp155-194(1986)); アシル化(Tarr、前掲); エステル化(Tarr、前掲); 適当な担体への化学的カップリング(MishellおよびShiigi編、細胞の免疫学における選択された方法(Selected Methods in Cellular Immunology)、WH Freeman、カリフォルニア州サンフランシスコ(1980)); 米国特許第4,939,239号; または温和なホルマリン処理(Marsh、International Archives of Allergy and Applied Immunology、41:199-215(1971))。

他の態様において、アレルゲンのグループ(例えば、Der p IまたはDer p II)の範囲内のペプチドを修飾してT細胞反応性を増強することができる。グループIおよびグループIIのアレルゲンの範囲内の交差反応性が与えられると、アミノ酸位置において対応する他のグループのアレルゲンのペプチドより反応性が低い1つのグループのA

で、規定のプロテアーゼ感受性部位を組織学的または合成的に操作することができる。例えば、荷電したアミノ酸対、例えば、KKまたはRRをペプチドの組織学的構築の間にペプチド内の領域の間に導入することができる。生ずるペプチドをカテプシンおよび/または他のトリプシン様酵素の切断に対して感受性として、1または2以上のT細胞エпитープを含有するペプチドの部分を生産させることができる。さらに、このような荷電したアミノ酸残基はペプチドの溶解度を増加させることができる。

本発明のペプチドをエンコードするDNAの部位特異的突然変異誘発を使用して、ペプチドの構造を修飾することができる。このような方法は、PCR(Hoら、Gene、77:51-59(1989))または突然変異した遺伝子の全体の合成(Hostmsky、Z.ら、Biochem. Biophys. Res. Comm.、161:1056-1063(1989))を伴うことができる。細菌の発現を増強するために、前述の方法を他の手順と組み合わせて使用して、本発明のペプチドをエンコードするDNA構成体の中の真核生物のコドン(大腸菌(*E. coli*)の中で優先的に使用されるコドンに変化させることができる。

前述の修飾手順の1または2以上に従い修飾された本発明のペプチドの特定の例は、第28図に示すようなペプチドDPI-23、1および第28図に示すようなペプチドDPI-22への修飾を包含するが、これらに限定されない。さらに詳しくは、ペプチド23、1への修飾は、荷電したアミノ酸(23、1、2)荷電したアミノ酸対(23、1、1)を付加して溶解度を増加すること、およびシステイン残基をセリン23、

レルゲンのペプチドを、対応するペプチドからの1または2以上のアミノ酸と置換された1または2以上のアミノ酸を有することができる(例えば、DPI-1、Der f IIのアミノ酸配列における残基17[メチオニン]をDer p IIにおける残基17[ロイシン]に位置するアミノ酸と置換して、Der f IIペプチドの反応性を増強することができる)。さらに、ペプチドを修飾して、天然アレル変異型から生ずるタンパク質アレルゲンのアミノ酸配列の中にある多形性を組み込むことができる。1または2以上のこれらの多形性を含めるペプチドの修飾は、安定性および/または反応性を増強することができる。

本発明のペプチドの精製を促進しかつ溶解度を潜在的に増加するために、ペプチドの主鎖に1または2以上のリポーター基を付加することができる。例えば、ポリヒスチジンをペプチドに付加して、固定化された金属イオンのアフィニティクロマトグラフィーでペプチドを精製することができる(Hochuli、E.ら、Bio/Technology、6:1321-1325(1988))。さらに、特定のエンドプロテアーゼ切断部位を、必要に応じて、ペプチドのリポーター基とアミノ酸配列との間に導入して、無関係の配列を含まないペプチドの単離を促進することができる。タンパク質の抗原に対して固体を首尾よく除感作するために、ペプチドに官能基を付加するか、あるいはペプチドの中に疎水性T細胞エпитープまたは疎水性エпитープを含有する領域を含めいようにすることによって、ペプチドの溶解度を増加することが必要であることがある。

ペプチド内のT細胞エпитープの適切な抗原の処理を潜在的に促進するために、各々が少なくとも1つのT細胞エпитープからなる領域の間

1、3またはグルタミン酸(23、1、4)で置換して溶解度を増加することを包含する。ペプチドへの変化は、荷電したアミノ酸対(22、1および22、2)を付加して溶解度を増加することを包含する。

本発明は、また、本発明のペプチドをエンコードする配列を有する核酸を提供する。本発明の任意の態様において使用する核酸配列は、ここに記載するcDNAであるか、あるいは本明細書において表す配列のすべてまたは一部分を有する任意のオリゴデオキシヌクレオチド配列、またはそれらの機能的同等体であることができる。このようなオリゴデオキシヌクレオチド配列は、既知の技術を使用して、化学的または機械的に生産することができる。オリゴヌクレオチド配列の機能的同等体は、1)配列識別番号:1、配列識別番号:3、配列識別番号:5および配列識別番号:7、またはそれらの断片の配列(または対応する配列の部分)がそれに対してハイブリダイゼーションする相補的オリゴヌクレオチドにハイブリダイゼーションすることができる配列、または2)配列識別番号:1、配列識別番号:3、配列識別番号:5および配列識別番号:7に対して相補的な配列(または対応する配列の部分)および/または3配列識別番号:1、配列識別番号:3、配列識別番号:5および配列識別番号:7の配列(または対応する配列の部分)によりコードされる生産物の同一の機能的特性を有する生産物(例えば、ポリペプチドまたはペプチド)をエンコードする配列であるものである。機能的同等体が1または2以上の基準を満たしなくてはならないかどうかは、その使用に依存するであろう(例えば、それをオリゴプローブとしてのみ使用する場合、それは第1または第2の基準のみを満たすことが必要であり、そしてそれを本発明のペプチドの生産に使用すべき場合、それは

第3の基準のみを満足することが必要である)。

下記の非限定的実施例によって、本発明をさらに説明する。

実施例I 天然ダニのアレルゲンの精製

ヒトT細胞エビトープのマッピングのために主要な抗原として、天然の形態の家ほこりダニのダーマトファゴイデス・プテロニシヌス (*Dermatophagoides pteronyssinus*) およびダーマトファゴイデス・ファリネ (*Dermatophagoides farinae*) のグループIおよびグループIIのアレルゲンを精製するために実施した仕事を、下に記載する。

すべての4つのタンパク質アレルゲン、Der fl、Der pl、Der fllおよびDer pllを、コモンウェルス・セラ・ラボラトリーズ (Commonwealth Sera Laboratories)、オーストラリア国メルボルンまたはライト・ステート大学 (Wright State University)、オハイオ州ダイトンの (ラリーG. アーリアン (Larry G. Arlian) 博士から入手した、使用済みのダニ培地から免疫親和的に精製した。乾燥した使用済みのダニ培地の10% (重量/体積) 水性抽出液を、PBS (リン酸塩緩衝液) 中で4℃において一夜攪拌しながら調製した。10,000×gで4℃において1時間遠心することによって、不溶性物質を除去した。次いで、上澄み液を真空マニホールド上でワットマン (Whatman) #1紙を通して濾過し、そして15,000×gで4℃において1時間再遠心した。最終の濾過を0.45μmの酢酸セルロースのフィルターを通して実施した。

モノクローナル抗体4C1および6D6 (バージニア大学、ノースカ

ロライナ州) を、それぞれ、グループIまたはグループIIのダニのアレルゲンの免疫親和精製のために使用した (Chapmanら、J. Allergy Clin. Immunol.、80:1479-1484 (1987); Heymannら、J. Allergy Clin. Immunol.、83:1055-1067 (1989))。4C1モノクローナル抗体はDer flおよびDer plの両者のタンパク質が共有するエビトープを反応する。同様に、6D6モノクローナル抗体はDer fllおよびDer pllの両者のタンパク質と反応する。

各モノクローナル抗体について、腹水を50%の硫酸アンモニウム中でカットし、そして抗体を100mM NaHCO₃、500mM NaCl、pH8.3中でCNBr活性化セファローズ (Sephacrose) 4 (ファーマシア) に4℃において一夜カップリングした。

モノクローナル抗体のカラムをPBS中で平衡化し、そして濾過した抽出液を15ml/時で負荷した。次いでこのカラムを20体積のPBSで洗浄し、その後500mM NaClを補充したPBSで20カラム体積のよりストリンジェントの洗浄を実施した。タンパク質は500mM NaCl、100mM グリシンpH11.0の中に溶解され、そして画分を280nmにおける分光光度測定吸収によりタンパク質含量について評価した。ピークの画分をブールし、そしてPBSに対して広範囲に透析し、負圧の透析装置 (アミコンから入手した、マサチューセッツ州ベベリイ) で濃縮し、そしてダニのグループIおよびグループIIのアレルゲンのT細胞エビトープの研究において使用した。回収されたタンパク質は80% (グループII) 以外の90% (グループI) の範

囲の純度で得られた。

逆相HPLCクロマトグラフィーを適用して、Heymannら、J. Allergy Clin. Immunol.、83:1055-1067 (1989)) における条件に従い、免疫親和精製したグループIのダニのタンパク質アレルゲンをさらに精製した。簡単に述べると、免疫親和精製したタンパク質を、5μm500ÅのC-8カラム (アブライド・バイオシステム・インコーポレーテッド) に0.1% v/vのTFA/H₂O中で適用した。このカラムについての流速は1ml/分であり、勾配は60分かけて0~60%のアセトニトリル/0.1%のTFAであった。グループIIのタンパク質はほぼ45%のアセトニトリル/0.1%のTFAにおいて溶離された。画分をSDS-ポリアクリルアミドゲルの電気泳動および引き続いてデンスイットロメリーの走査により純度について分析した。90%より大きい純度のグループIIのタンパク質を有する画分を、引き続いてアレルゲンのヒトT細胞のマッピングのために利用した。

実施例II 組換えダニのアレルゲンの発現

大腸菌 (*E. coli*) 中の組換えタンパク質として、家ほこりダニのダーマトファゴイデス・プテロニシヌス (*Dermatophagoides pteronyssinus*) およびダーマトファゴイデス・ファリネ (*Dermatophagoides farinae*) のグループIおよびグループIIのアレルゲンを生産するために実施した実験を、下に記載する。

すべての4つのタンパク質アレルゲン、Der fl、Der pl、Der fllおよびDer pllを、リーダー配列MGHHHH

HEF (ここでアミノ酸EFはEcoRI部位GAATTCによりコードされる) をもつ、それらの成熟アミノ末端において融合した。アミノ酸のH₂ストレッチはNTAアガロースカラム (Diagen GmbH) 上のNi⁺⁺イオンと協調するので、この活性は組換えタンパク質の精製において利用された (Hochuliら、Biotechnology、86:1321-1325 (1988))。究極的には、すべての4つのアレルゲンを発現ベクターpET-11d (Studierら、Methods in Enzymology 185:60-88 (1990)) の中にファージT7gn10プロモーターの転写のコントロール下にサブクローニングした。

ダーマトファゴイデス・プテロニシヌス (*D. pteronyssinus*) およびダーマトファゴイデス・ファリネ (*D. farinae*) からのグループIのアレルゲンをエンコードするcDNAを、λgt11からのサブクローンとしてプラスミドの形態でワイネ・トマス (Wayne Thomas) 博士から入手した (Chuaら、J. Exp. Med.、167:175-182 (1988); Dilworthら、Clin. Exp. Allergy、21:25-32 (1991))。Der pl cDNAは、イムロジック (ImmuLogic) (Piao Alto) のローランド・ブエロウ (Roland Buelow) 博士により、M13RFプラスミドからEcoRI断片としてpUC18の中にサブクローニングされたが、Der fl cDNAはM13mp19RFプラスミドDfll (1) から直接操作された。

最初に、cDNAをpTrc99Aの修飾されたバージョンである発現ベクターpTrc99AHis₆インサートRRRSの中にサブクロー

ーニングした(Amannら、Gene, 69:301-315(1988))。ポリリンカーの5'末端におけるそのNruI(MG)とEcoRI(EF)との間のリーダー配列MGHHHHHHEFをエンコードする合成アダプター(2つの相補的オリゴヌクレオチドから成る)、およびRRS(レトロ調節配列)をポリリンカーの3'末端におけるそのHindIII部位の中に付加することによって、もとのベクターを修飾した。リーダー配列を前述したように複製助剤として使用したが、RRSを付加して組換えメッセージの安定性を増強し、これにより組換えタンパク質の収量を増加した(Skoglundら、Gene, 88:1-5(1990))。最後に、インサート、この場合においてショート・ラグウィード(short ragweed)の主要なアレルゲンをエンコードするAmb a 1.1 cDNA(Rafnerら、J. Biol. Chem., 266:1229-1236(1991))を、EcoRIとしてH₂リーダーとインフレームでPstI断片にサブクローニングした。

ダニのグループIのアレルゲンを発現するために、Amb a 1.1 cDNAをEcoRI/HindIII消化により切除し、そしてφEcoRI/HindIIIオーバーハング(1対の相補的オリゴヌクレオチドから構成された)をもつアダプターと置換した。これらのアダプター(第2a図)は、成熟Der pIのNH₂末端の最初の5アミノ酸、PstI部位まで、および成熟Der fIのNH₂末端の最初の10アミノ酸、HpaI部位までをエンコードした。ベクターのEcoRI部位およびアレルゲンの中のφEcoRI部位を結合すると、ベクターの中のEcoRI部位は破壊され、中間の構成体pTrc99

nus)およびダーマトファゴイデス・ファリネ(D. farinae)からのグループIのアレルゲンをエンコードするcDNAは、また、M13mp11からのサブクローンとしてプラスミドの形態でWayne Thomas博士から入手した(Chuaら、Int. Arch. Appl. Immun., 91:118-123(1990); Trudingerら、Clin. Exp. Allergy, 21:33-37(1991))。もとのDer pII cDNAは、イムロジック(ImmuLogic)(Piao Alto)のローランド・ブエロウ(Roland Buelow)博士により、M13RFプラスミドからpCAおよびpGEXベクターの中にサブクローニングされた。トマス博士のグループは、pGEXの中のサブクローンとしてDer fII cDNAを供給した。グループIのcDNAを収容する両者のpGEXプラスミドを、同一の5'センス/3'アンチセンスのプライマーの対を使用するPCR増幅のために鋳型として使用した(第2b図)。プライマーをデザインしてEcoRI部位(アミノ酸EFをエンコードするGAATTC)を成熟グループIタンパク質のNH₂末端とインフレームで融合し、そしてグループIコーディング領域の3'にPstI部位を配置した。30Xのプログラム(94℃1分/55℃1分30秒/72℃2分)をもつMJリサーチ・サーマル・コントローラー(Research Thermal Controller)を、PCR増幅のためのパーキン・エルマー・シークス(Perkin Elmer-Cetus)の遺伝子増幅キットと組み合わせ使用した。PCR生産物をEcoRI/PstI消化し、そしてEcoRI/PstI消化したM13mp19RFの中にサブクローニング

A His, 5' pI RRSおよびpTrc99AA His, 5' pI RRSとしてアダプターに対して内部でコードされたEcoRI部位が残った。Der pI cDNAをPstI/EcoRI断片としてPstI/EcoRI消化したpTrc99AA His, 5' pI RRSの中に挿入したが、Der fI cDNAはHpaI/EcoRI断片としてHpaI/EcoRI消化したpTrc99AA His, 5' pI RRSの中に挿入した。各構成体、pTrc99AA His, 5' pI RRSおよびpTrc99AA His, 5' pI RRSの5'末端の配列を、ジデオキシ連鎖停止法のDNA配列決定により、セクエナーゼ(Sequenase商標)IIキット(U. S. バイオケミカルス)を使用して評価した。H₂pIおよびH₂fIコーディングカセットをNcoI/NheI消化により切除し(NheI部位はRRSアダプターの3'末端に存在した)そしてNcoI/NheI消化したpET11dHis, pI RRSおよびpET11dHis, fI RRSを、組換えタンパク質の発現のためにコンピテントBL21[DE3]細菌の中に形質転換した。BL21[DE3]は、ファージT7RNAポリメラーゼ遺伝子をもつ組換えファージミソゲン、DE3、をlacUV5プロモーターの転写のコントロール下に含有する。T7RNAポリメラーゼ遺伝子の発現は、IPTG(イソプロピル-β-D-チオガラクトピラノシド)により誘発され、次いでこれはpETベクターのT7gn10プロモーターの3'でサブクローニングされた組換え遺伝子の高いレベルの発現に導く。

ダーマトファゴイデス・プテロニシヌス(D. pteronyssi

した。DNA配列の分析を実施して、PCR生産物の配列を評価した。正しいM13RFをEcoRI/PstI消化し、それらのグループIのcDNA^Δインサートを単離し、そしてEcoRI/PstI消化したpTrc99AA His, Amb a 1.1 RRS(これはグループIのcDNAをラグウィードcDNAと交換する働きをする(第1図))の中にサブクローニングした。

Der fII cDNAは、位置54に配列の多形性を有した(すなわち、イソロイシンの代わりにスレオニン)を有した。この多形性を変更するために、Der fII cDNAの中のT₅₄残基の部位特異的突然変異誘発を、バイオ・ラド・ラボラトリーズ(Bio-Rad Laboratories)からのムター遺伝子(Muta-Gene)キットを使用して、Kunkel、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:488-492(1985)の方法に基づいて実施した。T₅₄Der fII cDNAをもつもとのM13mp19RFをCJ236細菌(これはDNAの複製の間にチミジンの代わりにウラシルの組み込みに耐える)の中に形質転換し、そして一本鎖ファージDNAを鋳型として調製した。突然変異原性17塩基対のプライマー(第2b図)をファージ鋳型DNAにアニリングした。T4DNAポリメラーゼを使用して、突然変異原性オリゴヌクレオチドによりプライムされた鋳型DNAをコピーし、そしてT4DNAリガーゼはDNA鎖の中のギャップをシールする働きをする。反応をMV1190細菌(これはDNAからのウラシル残基の修正のための野生型であり、したがって突然変異誘発された(ウラシル以外を含有する)鎖を選択的に複製する)の中に移し、そして一本鎖DNAを組換え(白色)ブラックから調製し

た。いくつかの組換え体をDNA配列の分析にかけ、そして正しい1.1.配列をもつDer f I I cDNAをEcoRI/PstI断片をEcoRI/PstI消化したpTrc99A His. Ambal. I RRSの中にサブクローニングした。

1つの従来の研究はpET11dベクターが、ほとんどの場合において、pTrc99Aベクターより高いレベルで組換えタンパク質を発現することができることを示したので、2つのダニのグループI I IのcDNAをH.融合タンパク質としてT7ベクターの中にサブクローニングした。pTrcA His. f I I RRSおよびpTrc99A His. p I I RRSをNcoI/NheI消化し、そしてcDNAインサートを単離し、そしてNcoI/NheI消化したpET11d His. p I Iの中にサブクローニングした(第1図)。組換えプラスミドをBL21 [DE3] 細菌の中に発現のために形質転換した。

pET11dダニのアレルゲンの発現構築体を収容するBL21 DE3宿主細胞を、200 µg/mlのアンピシリンを補充したBH1寒天プレート(3.7% w/v、ディフコ(Difco)脳心臓浸出液: 1.5% w/vのディフコ寒天)上に新しくストリーキングし、そして37℃において一度インキュベーションした。単一のコロニーを2mlの200 µg/mlのアンピシリン/BH1培地(3.7% w/v、ディフコ脳心臓浸出液)の中に接種し、そして濁るが、飽和しなくなるまで、37℃において300 rpmで震盪した。次いで2mlの培養物を100 mlの200 µg/mlのアンピシリン/BH1培地に添加し、濁るが、飽和しなくなるまで、37℃において300 rpmで震盪し、その時点において培養物を18×500 ml(9リットル)の200 µg/

l洗浄を実施した。次いで組換えダニタンパク質(H.融合体として)を8M尿素、100mM NaOAc、10mM Tris pH4.5ラムの中で溶離し、そしてアリコートで集め、そのOD₂₈₀のプロファイルをモニターした。タンパク質のピークをヒトT細胞の分析のために500体積のPBSの中に3回透析した。収量は10~70mgの組換えタンパク質/リットルの範囲であり、純度(デンストメトリーの走査により決定して)は80(Der f I I)~95%の範囲であった。

組換えDer f I Iタンパク質アレルゲンをさらに精製するために、逆相HPLCクロマトグラフィーを適用した。ほぼ100mgのHis.-Der f I Iタンパク質を20mM DTT中で36℃において30分間還元し、次いでファーマシア(Pharmacia) PRO R PC HR 10/10カラムに0.1% v/v TFA/H₂O中で適用した。このカラムの流速は1.5 ml/分であり、勾配は40分かけて0.1% TFA中の0~70%のアセトニトリルであり、次いで0.1% TFA中の70~100%のアセトニトリルであった。His.-Der f I Iタンパク質は54~96%のアセトニトリルの間で溶離された。214nmおよび280nmにおいて検出された画分を、SDS-ポリアクリルアミドゲルの電気泳動/デンストメトリーの走査により純度について分析した。引き続いて、95%より大きい純度のHis.-Der f I Iタンパク質を有する画分をアレルゲンのヒトT細胞のマッピングのために利用した。調製用逆相HPLCからの収率はほぼ69%であった。

Der p I, Der p I IおよびDer f I Iアレルゲンにおけるヌクレオチド配列の多形性の決定

mlのアンピシリン/BH1培地の中に分割し、そして37℃において300 rpmで震盪した。培養物をOD₂₈₀が1.0に到達したとき、組換え分子をIPTGを400 µMに添加することによって誘発し、そして2時間の間続けた。

細胞を10,000×gで15分間遠心することによって収獲し、そして1/20の溶解緩衝液(0.2mg/mlのリゾチーム、100mM NaPO₄ pH8、50mM NaCl)の中に再懸濁させ、氷上で30分間インキュベーションし、そして-70℃において凍結させた。凍結した細胞を37℃における急速融解により破壊し、次いで30秒の間隔で20秒間5回超音波処理した。超音波処理した試料を15,000×gで遠心して、可溶性の粒状細胞タンパク質を単離した。可溶性タンパク質を注ぎ出し、そして沈殿したタンパク質を6M グアニジンHCl、100mM 2-メルカプトエタノール、100mM NaPO₄、10mM Tris pH8.0の中に再懸濁させた。この懸濁液を15,000×gで遠心し、そして上澄み液を除去し、10N NH₄OHでpH8.0に調節し、そして6M グアニジンHCl、100mM NaPO₄、10mM Tris pH8.0の中で平衡化させたNTAAアガロースカラムに適用した。このカラムを、流出液のOD₂₈₀がバックグラウンドに到達するまで、6M グアニジンHCl、100mM NaPO₄、10mM Tris pH8.0の中で洗浄した。次いでカラムの緩衝液を8M 尿素、100mM NaPO₄、10mM Tris pH8.0に切り替えた。平衡化後、8M 尿素、100mM NaOAc、10mM Tris pH8.0ラムの中で、流出液のOD₂₈₀がバックグラウンドに到達するまで、よりストリンジェン

図々のダニの中の天然のアレルの変動のために、Der p I, Der p I I, Der f I IおよびDer f I Iをコードする核酸配列の中に配列の多形性が存在することが期待された。異なるDer p I, Der p I IおよびDer f I Iクローンの配列決定の間に、いくつかのヌクレオチドおよび生ずるアミノ酸配列の多形性が発見された。アミノ酸配列の多形性は、第22図、第23図および第24図に示されている。

実施例 I I I オーバーラップするペプチドの合成

第3図および第4図に示すDer p I, Der f I, Der p I IおよびDer f I Iのオーバーラップするペプチドを、標準のFmoc/tBoc合成化学を使用して合成し、そして透析または逆相HPLCにより精製した。合成されたペプチドのアミノ酸残基をペプチドの名称により括弧内示し、そしてアミノ酸配列(単一文字のコード)をペプチドの名称の次に示す。ペプチドの名称は図面を通じて一致する。Der p I, Der f IのオーバーラップするペプチドならびにDer p I IおよびDer f I Iについて対応するアミノ酸残基数を有する、例えば、DP IおよびDF Iの両者のアレルゲンが、それぞれ、Der p IおよびDer f Iのアレルゲンのアミノ酸残基1-20を含有するような方法において、Der p I, Der f I, Der p I IおよびDer f I Iタンパク質をオーバーラップするペプチドに分割した。Der p IペプチドとDer f Iペプチドとの間のアミノ酸位置における対応を決定する目的をもって実施してDer p IおよびDer f IのT細胞エпитオプの交差反応性を最良性について試験し、こうして、ほこりダニに対して感受性の個体に投与したと

き、Der pおよびDer fの両者のアレルゲンに対する感受性を処置するであろうペプチドを決定した。オーバーラップするペプチドの設計において、T細胞の交差反応性のレベルにおいてグループIおよびグループIIのアレルゲンの関係を考慮した。さらに、セリンプロテアーゼとしてのグループIアレルゲンの機能を考慮し、そして他の既知のセリンプロテアーゼ、例えば、パパイン、アクチジンのアミノ酸配列を検査して、グループIアレルゲン内の同様な保存されたおよび変動する領域を同定した。グループIアレルゲン内に保存された領域は「共有された」T細胞エピトープを含有することが期待された。

実施例VI Der pIおよびDer pIIタンパク質およびペプチドに対するダニアレルギー性患者の一次的T細胞の応答

末梢血液の単球(PBMC)をダニアレルギー性患者R. B.からの末梢血液の検体のフィコール-ハイパーク(Ficoll-Hypaque)遠心により精製し、そして種々の抗原、すなわち、親和精製したDer pI、親和精製したDer pII、種々のDer pIおよびDer pIIペプチドに対する応答における増殖についてアッセイした。アッセイのために、 5×10^4 のPBMCを三重のマイルロウェル中の7日間37℃において種々の濃度の抗原の存在下に、200μlの5%のヒトAB血清を含有するRPMI-1640中で培養した。次いで、各ウェルに1μCiのトリチウム化チミジンを16時間の間供給した。組み込まれたカウントをガラス繊維のフィルター上に集め、そして液体シンチレーションの計数のために処理した。このアッセイの結果を表1に示す。CPM±標準偏差を示す。各応答の刺激指数(S.I.)は、抗原に対する応答において細胞により組み込まれた ^3H -チミジンの

CPM/培地中のみの細胞により組み込まれた ^3H -チミジンCPMの比である。結果が示すように、患者はペプチドDP I-1、DP I-3、DP I-8、DP I-10、DP I-5、2、DP II-4およびDP II-9に対して少なくとも2.0のS.I.で応答する。こうして、これらのペプチドはこの特定のアレルギー性患者からのT細胞により認識されたDer pIまたはDer pIIのT細胞エピトープを含有する。

表 1

抗原	濃度 μg/ml	CPM ± S.D.	S.I.
培地	--	1071 ± 30	--
<u>Der p</u> I	10	920 ± 15	0.9
	30	2122 ± 93	2.0
	100	1492 ± 13	1.4
DP I-1	10	1099 ± 48	1.0
	30	3527 ± 73	3.3
	100	2746 ± 81	2.6
DP I-2	10	1395 ± 47	1.3
	30	1283 ± 34	1.5
	100	1486 ± 38	1.4
DP I-3	10	2608 ± 52	2.4
	30	1561 ± 13	1.5
	100	5252 ± 67	4.9
DP I-8	10	1439 ± 32	1.3
	30	1045 ± 32	1.0
	100	2272 ± 40	2.1
DP I-10	10	1936 ± 50	1.8
	30	3042 ± 89	2.8
	100	2644 ± 63	2.5
DP I-5,2	10	1374 ± 20	1.3
	30	2241 ± 87	2.1
	100	3132 ± 111	2.9
<u>Der p</u> II	10	1113 ± 35	1.0
	30	2104 ± 43	2.0
	100	1057 ± 27	1.0
DP II-4	10	2126 ± 25	2.0
	30	1979 ± 94	1.8
	100	2314 ± 116	2.2
DP II-9	10	3970 ± 87	3.7
	30	4464 ± 86	4.2
	100	2237 ± 53	2.1

実施例V Der pIを使用するT細胞エピトープの研究

ダニアレルギーの臨床的症状を示しそして家ほこりダニについて皮膚試験が陽性である、家ほこりダニアレルギー性患者からのヘパリン処理した末梢血液の60mlをフィコール-ヒパーク(Ficoll-Hypaque)遠心することによって、末梢血液の単球(PBMC)を精製した。

個体543からの 10^7 のPBMCを、5%のブールしたヒトAB血清を含有しそしてグルタミン、ペニシリン、ストレプトマイシンおよびHEPES緩衝剤を補充した10mlのRPMI-1640中で、20μg/mlの精製した天然Der pI/mlの存在下に37℃において7日間培養した。次いで、生存能力のある細胞をフィコール-ヒパーク(Ficoll-Hypaque)遠心により精製し、そして5単位の組換えヒトIL-2/mlおよび5単位の組換えヒトIL-4/mlを含有するRPMI-1640/5%AB血清中でさらに2週間培養した。次いで、休止T細胞を二次増殖アッセイにおいて試験して、種々の家ほこりダニのタンパク質およびペプチドに対するT細胞の応答を評価した。アッセイのために、 2×10^4 の休止T細胞を200μlのRPMI-1640/5%AB血清中で3日間37℃において、抗原提示細胞として 2×10^4 のオートロガスエプスタイン-バーウイルス形質転換B細胞(20,000ラド)の存在下に、種々の濃度の精製した天然Der pIまたは合成Der pIペプチドとともに試験した。次いで、各ウェルに1μCiのトリチウム化チミジンを16時間の間供給した。組み込まれたカウントをガラス繊維のフィルター上に集め、そして液体シンチレーションのカウンターにかけた。培地単独は、陰性の対

照として作用し、アレルゲンまたはペプチドを含有した。この実験の結果は、DP 1-1、DP 1-2、DP 1-4、DP 1-11、DP 1-5、DP 1-13、DP 1-15、DP 1-6、1、DP 1-8、DP 1-9、DP 1-16、DP 1-10およびDP 1-17を包含する、Der p1タンパク質から誘導されたいくつかのペプチドに対して、2.0のS.I.で、この患者は応答することを示す（データは示されていない）。

ある数の他の家はこりダニのアレルギー性個体を使用して、前述の手順に従ったが、ただしa) 個々の場合において、1-2および1-4との培養時間を変化させた；b) 個々の場合において、T細胞を精製した天然(N)または組換え(R)のDer p1タンパク質を使用して20 μ g/mlまたは10 μ g/mlにおいてブライムした；そしてc) 個々の場合において、x線照射した(3500ラド)オートロガスPBMCを抗原提示細胞として二次増殖アッセイにおいて使用した。さらに、3つのペプチド(DP 1-11(配列識別番号: 117)、DP 1-12(配列識別番号: 118)、およびDP 1-3(配列識別番号: 119))は、それらのアミノ酸配列の中の天然配列からのある数の保存的变化を含有した。3つの追加のペプチド(DP 1-11.1(配列識別番号: 13)、DP 1-12.1(配列識別番号: 14)およびDP 1-3.1(配列識別番号: 43))は、天然配列との変化なしに合成された。もとのペプチド(すなわち、DP 1-11、DP 1-12およびDP 1-3)を使用して、いくつかのT細胞の分析を実施した。追加のペプチド(すなわち、DP 1-11.1、DP 1-12.1およびDP 1-3.1)を使用して下記の

順位を決定するために、各個体において最高のS.I.をもつ5患者を決定し、そして下降する順序で数の順位に割り当て、5は最強の応答を表す。次いで、各ペプチドについての順位を患者のグループにおいて合計して、そのペプチドについての累積順位を決定する。各バーの上は、試験した患者のグループにおけるペプチドに対して少なくとも2のS.I.をもつ陽性の応答である。陽性の百分率および平均T細胞刺激指数が与えられると、各ペプチドについての陽性指数(P.I.)を計算することができる。各個体についてのP.I.は、そのペプチドに対して少なくとも2.0のS.I.で応答した家はこりダニに対して感受性の個体の集団(例えば、好ましくは15個体、より好ましくは少なくとも30個体またはそれ以上)において、平均S.I.×個体の百分率により決定する(例えば、第5図においてDP 1-1について、P.I.は約343(73%×4.7)である)。したがって、P.I.はペプチドに対するT細胞の応答の強さおよび家はこりダニに対して感受性の個体の集団においてあるペプチドに対するT細胞の応答の頻度の両者を表す。第5図が実証するように、ペプチドDP 1-1、DP 1-2、DP 1-3、DP 1-4、DP 1-5、DP 1-6、1、DP 1-7、1、DP 1-8、DP 1-9、DP 1-16、およびDP 1-10はこの患者のパネルにおいてT細胞の反応性の有意な領域を含有する。

実施例V1 Der f1を使用するT細胞エビトープの研究

実施例Vの実験に類似する実験を実施して、Der f1タンパク質のT細胞-反応性の領域を決定した。例えば、家はこりダニ-アレルギー性患者783からのPBMCを実施例Vに記載するように単離し、そ

T細胞の分析を実施し、もとのペプチドと追加のペプチドとの間の陽性の応答の平均S.I.または百分率において有意な差は検出されなかった。こうして、両者のグループのペプチドからのデータをプールした。

個体がDer p1タンパク質およびDer p1から誘導された少なくとも1つのペプチドに対して2.0またはそれより大きいS.I.で応答した場合、個体の結果を陽性として考慮して使用した。33の陽性の実験の要約を第5図に示す。組換えまたは天然のDer p1刺激したPBMCでブライムした休止のT細胞系を、合成Der p1ペプチドに対する反応性について試験した。抗原の滴定における各ペプチドについての最大の応答を、T細胞刺激指数(S.I.)として表す。このS.I.は、ペプチドに対する応答において細胞により組み込まれた計数/分(CPM)/培地中のみの細胞により組み込まれたCPMである。バックグラウンドのレベルより大きいS.I.値は、ペプチドがT細胞エビトープを含有することを示す。しかしながら、2.0より大きい、あるいはそれに等しい個体のS.I.値(バックグラウンドを越えた2倍またはそれより大きい応答)(ここにおいて「陽性」の結果と呼ぶ)のみを使用して、試験した患者または患者のグループについて各ペプチドの平均T細胞刺激指数を計算した。ヒストグラム上の各バーの上の括弧の中は、極限の孤立値の効果を最小とするために各ペプチドについての最大および最低の陽性の応答を除いた後、計算した平均T細胞刺激指数である。T細胞刺激指数は、次の式により計算する：

$$\frac{(\text{T細胞のCPM} + \text{APC} + \text{抗原})}{\text{}}$$

$$\frac{(\text{T細胞のCPM} + \text{APC} + \text{対照})}{\text{}}$$

バーは患者のグループにおけるペプチドの応答の累積順位を表す。累

して組換え精製Der f1で20 μ g/mlにおいてin vitroで刺激した。抗原提示細胞としてx線照射した(3500ラド)オートロガスPBMCを使用してDer f1を用いる増殖の結果は、この患者からのT細胞がペプチドDF 1-8、1、DF 1-9、DF 1-6、DF 1-10、DF 1-2、1、DF 1-3、DF 1-11、DF 1-5、DF 1-1およびDF 1-17に対して応答することを示す（データは示されていない）。

前述の手順をある数の患者において実施したが、ただし個々の場合において、T細胞系を親和精製Der f1で20 μ g/mlまたは10 μ g/mlにおいてブライムし、そしてx線照射した(3500ラド)オートロガスエプスタインバーウィルス形質転換B細胞を抗原提示細胞として使用した。16の陽性実験の結果の要約を第6図に示す。データは実施例Vに記載するように分析した。データが示すように、Der f1タンパク質の中のT細胞反応性の有意な区域はペプチドDF 1-1、DF 1-2、DF 1-3、DF 1-4、DF 1-11、DF 1-5、DF 1-6、DF 1-7、DF 1-14、DF 1-15、DF 1-8、1およびDF 1-9の中に発見された。

実施例V11 Der p1およびDer f1のT細胞エビトープの交差反応性を示す研究

Der p1およびDer f1タンパク質は非常に相同性である(81%の同一性)。従って、実施例Vの実験に類似する実験を実施して、種々のDer p1ペプチドおよび実質的に合致するDer f1ペプチドでチャレンジしたときの、Der p1ブライムドT細胞系のT細胞の応答を測定した。T細胞系は実施例Vに記載するようにブライムし、

そして1組の実質的に合致するDer_pIおよびDer_fIペプチド(例えば、DP_I-1(Der_pIのアミノ酸残基1-20)またはDF_I-(Der_fIのアミノ酸残基1-20))に対する応答について試験した。データは実施例Vに記載するように分析したが、ただし各ペプチドに対する最高および最低のS_I値を平均S_Iの計算から省略した。ある数のこのような実験の要約を第7図に示す。14の陽性的実験の結果は、Der_pIプライムドT細胞が種々のグループのアレルゲン内で交差反応性を示すDer_fIペプチドに反応することを示す。Der_pIプライムドT細胞は、ペプチドDF_I-1、DF_I-2、DF_I-3、DF_I-4、DF_I-11、DF_I-12、DF_I-15、DF_I-8、DF_I-9、DF_I-15およびDF_I-6に対して有意に反応する。ある患者において、Der_fIペプチドは対応するDer_pIペプチドよりDer_pIプライムドT細胞のいっそう効力のある刺激因子であった。第8図は逆の実験の結果を示し、ここである数の患者からのT細胞をin vitroでDer_fIタンパク質に対してプライムし、そして種々のDer_pIペプチドおよび1組の実質的に合致するDer_fIペプチドに対する応答について分析した。8つの陽性的実験の結果は、Der_fIプライムドT細胞がペプチドDP_I-1、DP_I-3、DP_I-4、DP_I-11/11.1、DP_I-14、DP_I-5、DP_I-15、およびDP_I-8に対して有意に反応することを示す。

実施例VIII Der_pIIを使用するT細胞エビトープの研究

実施例Vの実験に類似する実験を実施して、Der_pIIタンパク

質のT細胞-反応性の区域を決定した。例えば、家ほこりダニ-アレルギー患者348からのPBMCを実施例Vに記載するように単離し、そして20μg/mlの組換え精製Der_pIIでin vitroで刺激した。抗原提示細胞としてx線照射した(3500ラド)エプスタイン-バーウイルス形質転換オートロガスB細胞を使用してDer_pIIを用いる増殖アッセイの結果は、この特定の患者がペプチドDP_{II}-1、DP_{II}-7、DP_{II}-8、DP_{II}-2、およびDP_{II}-9に対してよく応答することを示す(データは示されていない)。

前述の手順をある数の患者において実施したが、ただし個々の場合において、T細胞系を組換えDer_pIIで20μg/mlまたは3μg/mlにおいてプライミングし、そしてx線照射した(3500ラド)オートロガスPBMCを抗原提示細胞として使用した。26の陽性実験の結果の要約を第9図に示す。データは実施例Vに記載するように分析し、ただしペプチドの応答の順位付けした合計を分析して、3.2または1の値を3つの最高のS_Iの応答に対して割り当てた。この患者のパネルについてのDer_pIIタンパク質内の有意なT細胞の反応性の区域は、DP_{II}-1、DP_{II}-2、DP_{II}-3、DP_{II}-4、DP_{II}-7、DP_{II}-8およびDP_{II}-9の中に発見された。

実施例IX Der_fIIを使用するT細胞エビトープの研究

実施例Vの実験に類似する実験を実施して、Der_fIIタンパク質のT細胞-反応性の区域を決定した。例えば、家ほこりダニ-アレルギー患者384からのPBMCを実施例Vに記載するように単離し、

そして精製した組換えDer_fIIでin vitroで刺激し、次いでT細胞系を抗原提示細胞としてx線照射した(25,000ラド)オートロガスエプスタイン-バーウイルス形質転換B細胞の存在下に種々のオーバーラッピングDer_fIIペプチドでチャレンジした。この増殖アッセイの結果は、この特定の患者からのT細胞がペプチドDF_{II}-1、DF_{II}-2、DF_{II}-3.1、DF_{II}-4.5、DF_{II}-15、DF_{II}-16、およびDF_{II}-19.1に対してよく応答することを示す(データは示されていない)。

前述の手順を10人の患者において実施したが、ただし個々の場合において、T細胞系は患者のPBMCを20μg/mlまたは3μg/mlの精製した天然Der_fIIで刺激することによってプライムし、そして抗原提示細胞としてx線照射した(3500ラド)オートロガスPBMCの存在下にアッセイした。10の陽性実験の結果の要約を第10図に示す。データは実施例IXに記載するように分析したが、ただし各ペプチドに対する陽性的応答の最高および最低のS_I値を計算から省略しなかった。データが示すように、Der_fIIタンパク質の中のT細胞反応性の有意な区域は、ペプチドDF_{II}-1、DF_{II}-1、DF_{II}-2、DF_{II}-13.1、DF_{II}-4.5、DF_{II}-15、DF_{II}-17、およびDF_{II}-19.1の中に発見された。

実施例X Der_pIIおよびDer_fIIのT細胞エビトープの交差反応性を示す研究

実施例VIIIに記載する研究に類似する研究を実施して、Der_pIIおよびDer_fIIタンパク質のT細胞の交差反応性を決定した。Der_fIIでプライミングしたT細胞を、種々のDer_fIIペ

プチドおよび1組の実質的に合致するDer_pIIペプチドで対抗した。10人の患者の要約を第11図に示す。結果が示すように、Der_fIIプライムドT細胞は、ペプチドDP_{II}-1、DP_{II}-3/3.1、DP_{II}-4、およびDP_{II}-7に対して有意に反応する。第12図は逆の実験の結果を示し、ここである数の患者からのT細胞をin vitroでDer_pIIタンパク質に対してプライムし、そして種々のDer_fIIペプチドに対する応答について分析した。26の陽性的実験の結果は、Der_pIIプライムドT細胞が、ペプチドDF_{II}-1、DF_{II}-4.5、DF_{II}-15、DF_{II}-17、DF_{II}-18およびDF_{II}-19.1に対して有意に反応することを示す。

実施例XI 優性のペプチドの合成

実施例V~Xに記載する分析に基づいて、Der_pI、Der_pII、Der_fIおよびDer_fII内のT細胞反応性の主要な区域を同定した。このような研究において、試験した患者のすべてはタンパク質アレルゲン(例えば、Der_pI)およびタンパク質内のT細胞反応性の主要な区域から誘導された少なくとも1つのペプチドに対して応答した。主要なT細胞反応性の7つの領域(領域1、領域2、領域3、領域4、領域5、領域6aおよび領域6b)がDer_pIおよびDer_fIタンパク質において同定された。これらの領域を次のように定義した:領域1、Der_pIおよびDer_fIタンパク質のアミノ酸残基1-28;領域2、Der_pIおよびDer_fIタンパク質のアミノ酸残基36-38;領域3、Der_pIおよびDer_fIタンパク質のアミノ酸残基74-109;領域4、Der_pIお

よびDer f Iタンパク質のアミノ酸残基118-139;領域5、
Der p IおよびDer f Iタンパク質のアミノ酸残基141-1
66;領域6a、Der p IおよびDer f Iタンパク質のアミノ
酸残基161-185および領域6b、Der p IおよびDer f
Iタンパク質のアミノ酸残基173-201。

同様に、主要なT細胞反応性の4つの領域(領域7、領域8、領域9、
および領域10)が同定された。これらの領域を次のように定義した:
領域7、Der p I IおよびDer f I Iタンパク質のアミノ酸残
基1-26;領域8、Der p I IおよびDer f I Iタンパク質
のアミノ酸残基33-67;領域9、Der p I IおよびDer f
I Iタンパク質のアミノ酸残基79-104;および領域10、Der
p I IおよびDer f I Iタンパク質のアミノ酸残基107-12
9。実施例V~Xに記載するT細胞反応性に一部分に基づいて、Der
p I、Der f I、Der p I IおよびDer f I Iから誘導
されたペプチドを選択し、そしてペプチドの5' または3' におけるア
ミノ酸残基の付加または欠失により修飾した。これらの選択したペプチ
ドの設計において、オーバーラップするペプチドの順位付けた合計、ペ
プチドに対して少なくとも2.0のS. I. をもつ応答の百分率、ペプ
チドの潜在的に交差反応性、ペプチドの製造の困難などを包含する種々
の因子を考慮した。実施例V~Xに記載するものに類似するT細胞の研
究をこれらの選択したペプチドを使用して実施して、Der p Iおよ
びDer f Iタンパク質の領域1~6aおよびDer p I Iおよび
Der f I Iタンパク質の領域7~10内のT細胞反応性の主要な区
域をより正確に定めた。

-23. 1、DF I-22. 2、DF I-22. 3、DF I-2
2. 4、DF I-23. 2、DF I-25. 1、DF I-26.
1およびDF I-27. 1に対して有意に応答する。第15b図は第
15a図に示すデータのサブセットであり、そして順位付けた合計に
より分析したペプチドに対するDer p IブライムドT細胞の応答を
示す。第15b図が示すように、DP I-23. 1はこの研究におい
てペプチドのこのグループの最高の順位付けた合計を有する。第16
a図は逆の実験の結果を示し、ここで9人の患者からのT細胞をin
vitroでDer f Iに対してブライムし、そして選択したDer
f Iおよび1組の実質的に合致するDer p Iペプチドでチャレン
ジした。結果が示すように、9人の患者からのDer f Iブライムド
T細胞はDer p Iからの選択したペプチドに対して応答する。第1
6a図が示すように、DF I-22. 1およびDF I-25. 1は
ペプチドのこのグループの最高の刺激指数を有する。第16b図は第1
6a図に示すのと同じデータのサブセットであり、そして好ましいD
er f IおよびDer p Iペプチドの応答を示す。第16b図が示
すように、DF I-22. 2はこの実験において好ましいペプチドの
このグループの最高の刺激指数を有する。

実施例VIIに記載する手順に従う他の実験において、Der p
I Iタンパク質に対してin vitroでブライムしそしてDer
p I I配列から誘導された選択したペプチドで対抗した29人の患者の
応答を分析した。第17a図は、1人の患者からのDer p I Iブ
ライムドT細胞がDer p I Iからの選択したペプチドに対して応答す
ることを示す。第17b図は、第17a図に示す実験に類似する実験か

Der p I、Der f I、Der p I IおよびDer f I I

調製から誘導された選択したペプチドを使用するT細胞の研究の結果を、
第13図~第18a~d図に示す。実施例Vに記載する手順をDer
p Iに対してin vitroでブライムしたある数の患者からのT細
胞系を使用して実施し、次いでDer p I配列から誘導された選択し
たペプチドに対する応答について分析した。第13図に示す33の陽性
の実験の結果は、Der p IブライムドT細胞がペプチドDP I-
21. 1、DP I-21. 2、DP I-22. 2、DP I-25.
2、DP I-22. 1、DP I-23. 1、DP I-23. 2、
DP I-26. 1、およびDP I-28. 1の中に見いだされるペ
プチドに対して有意に応答することを示す。

同様に、実施例VIに記載する手順をDer f Iタンパク質に対
してin vitroでブライムした9人の患者からのT細胞系を使用し
て実施し、次いでそのタンパク質から誘導された選択したペプチドに
対する応答について分析した。データを実施例VIに記載するように分析
した。第14図に示す9人の患者の結果は、Der f Iからの選択し
たペプチドに対するT細胞の反応性を証明する。

他の実験において、ある数の患者からのT細胞系をDer p Iタン
パク質に対してin vitroでブライミングし、そしてDer p
Iタンパク質から誘導された選択したペプチドおよびDer p Iタン
パク質から誘導された1組の実質的に合致するペプチドに対する応答に
ついて分析した。30の陽性の実験からのデータを実施例Vに記載する
ように分析した。第15a図に示すように、Der p IブライムドT
細胞は、ペプチドDF I-21. 1、DF I-21. 2、DF I

らの結果を示し、ここで30人の患者の組を使用しそして高いおよび低
い値を平均から省略した。第17b図が示すように、DP I-20.
6はこの研究において好ましいペプチドのこのグループの最高の順位付
けた合計を有する。第18a図は逆の実験を示し、ここで1人の患者
からのT細胞をDer f I Iタンパク質に対してin vitroで
ブライムし、そしてDer p I I配列から誘導された選択したペプチ
ドで対抗した。第18a図が示すように、10人の患者からのDer
f I IブライムドT細胞はDer p I Iからの選択したペプチドに
対して応答する。第18a図に示すように、DP I-25は最高の刺
激指数を有する。第18b図は第18a図に示すのと同じデータのサ
ブセットであり、そして順位付けた合計により分析した好ましいDe
r p I Iペプチドに対する天然Der f I IブライムドT細胞系の
応答を示す。第18b図に示すように、DP I-25. 2はこの研
究において好ましいペプチドの最高の刺激指数を有する。

実施例X I I 選択したグループIおよびグループIIのエピトープの 交差反応性を示す研究

Der f IおよびDer p IからのグループIのタンパク質を使用し
て事象でブライムした4人の合致する患者からのT細胞を使用して、実
施例VIIに記載する研究に類似する研究を実施し、次いでDer p
I IおよびDer f I Iからの選択した好ましいペプチドに対する応答に
ついて分析した。第18c図の結果が示すように、ある数の選択した好
ましいDer p I Iペプチドに対するT細胞の反応性は、それらのDe
r f I Iの片方およびその逆について本質的に同等であった。

第18d図は同様な研究の結果を示し、ここでDer p IおよびDe

r fからのグループIIのタンパク質でin vitroでブライムした6人の合致する患者からのT細胞を使用し、次いで選択した好ましいDer p IIおよびDer f IIペプチドに対する応答について分析した。第18c図における結果と同様に、Der p IIのある数の選択した好ましいペプチドに対するT細胞の反応性は、それらのDer f IIの片方およびその逆について本質的に同等であった。

実施例III アレルゲンのタンパク質およびペプチドへのIgEの直接結合のアクセシ

コーニングのアクセシプレート(#25882-96)を第19図、第20図および第21図に記載する5μg/mlの各被覆の抗原で50μl/100ml/ウェルで被覆し、そして4℃において一夜インキュベーションした。被覆の抗原を除去し、そしてウェルを可能、300μl/ウェル中の0.5%ゼラチンで室温において2時間ブロッキングした。プールしたヒト血漿(商用グニ抽出物について皮膚陽性であった20人の患者からの血漿試料の混合物)をPBS-ツイーン20(PBS+0.05%非イオン性洗浄剤ツイーン20、Sigma、ミソリー州セントルイス)で系統的に希釈し、そして100μl/ウェルで添加し、そして4℃において一夜インキュベーションした(血漿の希釈物を二重反復実験において試験した)。第2の抗体(ビオチニル化ヤギ抗ヒトIgE、1:1000、Kirkegaard & Perry Laboratories, Inc.、マリランド州ガイサースバーグ)を100μl/ウェルで室温において1時間かけて添加した。この溶液を取り出し、次いでストレプトアビジン-HRP0、1:10000(Southern Biotechnology Associates,

Inc.、アラバマ州バーミングトン)を100μl/ウェルで室温において1時間かけて添加した(すべてのウェルをPBS-ツイーンで各インキュベーション工程の間に3回洗浄した)。TMB膜ペルオキシダーゼ基質系(Kirkegaard & Perry Laboratories)を新しくマイスし(miced)、そして100ml/ウェルで添加した。2~5分間色を発生させた。100ml/ウェルの1Mリン酸の添加により、反応を停止させた。プレートを450nmのフィルターを使用してマイクロプレートIL310オートリーダー(Biotec Instruments、バーモント州ウィンオスキ)で読んだ。二重反復実験のウェルの吸収レベルを平均した。ELISAアクセシのグラフにした結果(希釈の対数/吸収)を第19a図~第19b図、第20a図~第20b図および第21a図~第21b図に示す。これらの図面の凡例中の垂直に記載する被覆の抗原の順序は、左から右の順序で、各ヒストグラムについて記載した被覆の抗原に相当する。

第19b図に示すELISAアクセシの結果は、生化学的に精製したDer p IIおよび組換えDer p II(rDer p II)の両者とヒトIgEとのすぐれた結合を裏返し、そしてDer p IIペプチドへの検出可能な結合は存在しなかった。ペプチドおよびタンパク質のDer pの組へのIgEの結合(第20a図および第20b図)は、Der fの組と同一の反応性のパターンを示す。すなわち、Der f IまたはDer f IIペプチドまたは組換えDer f Iへの検出可能な結合は存在せず、生化学的に精製したDer f Iおよび組換えおよび生化学的に精製したDer f IIのみへの結合が存在した。両者の場合において、生化学的に精製した形態に対するより組換えDer

p IIまたはDer f IIに対する結合はよりすぐれるように思われる。前述のELISAアクセシのデータから誘導されるすべての結論は、他のアクセシの方法、ニトロセルロース紙上のドットプロットにより、同一の組の抗体および抗原の試薬を使用して共同研究された。

陽性の対照として使用した抗原調製物は、4つの主要な生化学的に精製したダニのアレルゲン(精製したダニのアレルゲンについての用語PMA)の混合物であった:Der f I、Der f II、Der p IおよびDer p II。100μgの各タンパク質/mmまたは400μgの合計のタンパク質/mlの濃度で、ストックを発生させた。各被覆したELISAプレート上に、この調製物を使用した。これらのELISAアクセシからの結果を、第21a図~第21h図に示す。各プレート上の精製したまたは組換えのタンパク質またはPMA抗原調製物への明確な結合存在し、すぐれたIgEの反応性を示す。しかしながら、PMA抗原調製物は、最初の抗体溶液を添加しなかったバックグラウンドの希釈において示される高度の非特異的反応性を事実示す。この非特異的反応性は、PMA抗原とビオチニル化第2抗体との間で起こり、そして抗原への特異的IgE反応性を危うくしない。陽性の読みとして最高の血漿濃度でバックグラウンドの2倍の定量的値を使用すると、このアクセシ法によりスクリーニングした56ペプチドのいずれの1つに対する検出可能なIgE反応性も存在しない。

本発明をその好ましい態様を参照して説明したが、他の態様は同一の結果を達成することができる。本発明に対する変化および変更は当業者にとって明らかである、そして本発明の真の精神および範囲に入るすべてのこのような変更および同等のものは添付する請求の範囲に含まれる

ることを意図する。

配列表

配列番号 SEQ ID NO: 1:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 834
(B) 型: 核酸
(C) 種の数: 一本鎖
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: cDNA

配列

AAA AAC CCA TTT TTG ATG AGT GCA GAA GGT TTT GAA CAC CTC AAA ACT
48
Lys Asn Arg Phe Leu Met Ser Ala Glu Ala Phe Glu His Leu Lys Thr
1 5 10 15
CAA TTC GAT TTC AAT GCT GAA ACT AAC GCC TGC AGT ATC AAT CGA AAT
36
Gln Phe Asp Leu Asn Ala Glu Thr Asn Ala Cys Ser Ile Asn Gly Asn
20 25 30
GCT CCA GCT GAA ATC GAT TTC CGA CAA ATG CGA ACT GTC ACT CCC ATT
144
Ala Pro Ala Glu Ile Asp Leu Arg Gln Met Arg Thr Val Thr Pro Ile
35 40 45
CCT ATC CAA CGA GCC TGT GCT TCA TGT TGG GCT TTC TGT GGT GTT GCC
192
Arg Met Gln Gly Gly Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val Ala
50 55 60
CGA ACT GAA TCA GCT TAT TTC GCT CAC CGT AAT CAA TCA TTC GAT CTT
240
Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu Ala His Arg Asn Gln Ser Leu Asp Leu
65 70 75 80

CAC GCT GTC AAC ATT GTT GGT TAC AGT AAC CCA CAA GGT GTC GAT TAT
624
His Ala Val Asn Ile Val Gly Tyr Ser Asn Ala Gln Gly Val Asp Tyr
195 200 205
TGG ATC GTA CCA AAC AGT TGG GAT ACC AAT TGG GGT GAT AAT GGT TAC
672
Trp Ile Val Arg Asn Ser Trp Asp Thr Asn Trp Gly Asp Asn Gly Tyr
210 215 220
GCT TAT TTT GCT GCC AAC ATC GAT TTC ATC ATC ATT GAA GAA TAT CCA
720
Gly Tyr Phe Ala Ala Asn Ile Asp Leu Met Met Ile Glu Glu Tyr Pro
225 230 235 240
TAT GTT GTC ATT CTC TAAACAAAA GACAATTCT TATATGATTC TCACATAATT
775
Tyr Val Val Ile Leu
245
ATTAAATC AAAATTTTT AGAAATGAA TAAATTCATT CACAAAAATT AAAAAAAA
834

配列番号 SEQ ID NO: 2:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 245
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: タンパク質

配列

Lys Asn Arg Phe Leu Met Ser Ala Glu Ala Phe Glu His Leu Lys Thr
1 5 10 15
Gln Phe Asp Leu Asn Ala Glu Thr Asn Ala Cys Ser Ile Asn Gly Asn
20 25 30
Ala Pro Ala Glu Ile Asp Leu Arg Gln Met Arg Thr Val Thr Pro Ile
35 40 45
Arg Met Gln Gly Gly Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val Ala
50 55 60
Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu Ala His Arg Asn Gln Ser Leu Asp Leu
65 70 75 80
Ala Glu Gln Glu Leu Val Asp Cys Ala Ser Gln His Gly Cys His Gly
85 90 95
Asp Thr Ile Pro Arg Gly Ile Glu Tyr Ile Gln His Asn Gly Val Val
100 105 110
Gln Glu Ser Tyr Tyr Arg Tyr Val Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg Arg
115 120 125
Pro Asn Ala Gln Arg Phe Gly Ile Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro
130 135 140
Pro Asn Ala Asn Lys Ile Arg Glu Ala Leu Ala Gln Thr His Ser Ala
145 150 155 160
Ile Ala Val Ile Ile Gly Ile Lys Asp Leu Asp Ala Phe Arg His Tyr

GCT GAA CAA CCA TTA GTC GAT TGT GCT TCC CAA CAC GGT TGT CAT GGT
288
Ala Glu Gln Glu Leu Val Asp Cys Ala Ser Gln His Gly Cys His Gly
85 90 95
GAT ACC ATT CCA GGT GGT ATT GAA TAC ATC CAA CAT AAT GGT GTC GTC
336
Asp Thr Ile Pro Arg Gly Ile Glu Tyr Ile Gln His Asn Gly Val Val
100 105 110
CAA GAA AGC TAC TAT CGA TAC GTT CCA CGA GAA CAA TCA TGC CGA CGA
384
Gln Glu Ser Tyr Tyr Arg Tyr Val Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg Arg
115 120 125
CCA AAT CCA CAA GGT TTC GGT ATC TCA AAC TAT TGC CAA ATT TAC CCA
432
Pro Asn Ala Gln Arg Phe Gly Ile Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro
130 135 140
CCA AAT CCA AAC AAA ATT GGT GAA GCT TTC GCT CAA ACC CAC AGC GCT
480
Pro Asn Ala Asn Lys Ile Arg Glu Ala Leu Ala Gln Thr His Ser Ala
145 150 155 160
ATT CCC GTC ATT ATT GGC ATC AAA GAT TTA GAC CCA TTC GGT CAT TAT
528
Ile Ala Val Ile Ile Gly Ile Lys Asp Leu Asp Ala Phe Arg His Tyr
145 150 155 160
CAT CCC CGA ACA ATC ATT CAA CCC GAT AAT GGT TAC CAA CCA AAC TAT
576
Asp Gly Arg Thr Ile Ile Gln Arg Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr
180 185 190

Asp Gly Arg Thr Ile Ile Gln Arg Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr
180 185 190
His Ala Val Asn Ile Val Gly Tyr Ser Asn Ala Gln Gly Val Asp Tyr
195 200 205
Trp Ile Val Arg Asn Ser Trp Asp Thr Asn Trp Gly Asp Asn Gly Tyr
210 215 220
Gly Tyr Phe Ala Ala Asn Ile Asp Leu Met Met Ile Glu Glu Tyr Pro
225 230 235 240
Tyr Val Val Ile Leu
245

配列番号 SEQ ID NO: 3:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 588
(B) 型: 核酸
(C) 種の数: 一本鎖
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: cDNA

配列

CACAAATCT TCTTCTTCC TACTACTGA TCATTATCT GAAACAAAA CCAACAAAC
60
CATCAAAA ATC ATC TAC AAA ATT TTG TGT CTT TCA TTG TTG GTC CCA CCC
110
Met Met Tyr Lys Ile Leu Cys Leu Ser Leu Val Ala Ala
1 5 10
GTT GCT GAT CAA GTC GAT GTC AAA GAT TGT CCC AAT CAT GAA ATC
158
Val Ala Arg Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile
15 20 25 30
AAA AAT TTG GTA CCA CGA TGC CAT GGT TCA GAA CCA TGT ATC ATT
206
Lys Lys Val Leu Val Pro Gly Cys His Gly Ser Glu Pro Cys Ile Ile
35 40 45
CAT GGT GGT AAA CCA TTC CAA TTG GAA GCC GGT TTC GAA GCC AAC CAA
254
His Arg Gly Lys Pro Phe Gln Leu Glu Ala Val Phe Glu Ala Asn Gln
50 55 60

AAC ACA AAA ACC GCT AAA ATT GAA ATC AAA GGC TCA ATC GAT GGT TTA
302
Aan Thr Lys Thr Ala Lys Ile Glu Ile Lys Ala Ser Ile Asp Gly Leu
65 70 75
GAA GTT GAT GTT CCC GGT ATC GAT CCA AAT GCA TGC CAT TAC ATG AAA
350
Glu Val Asp Val Pro Gly Ile Asp Pro Asn Ala Cys His Tyr Met Lys
80 85 90
TCC CCA TTG GTT AAA GGA CAA CAA TAT GAT ATT AAA TAT ACA TGC AAT
398
Cys Pro Leu Val Lys Gly Gln Gln Tyr Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn
95 100 105 110
GTT CCC AAA ATT GCA CCA AAA TCT GAA AAT GTT GTC GTC ACT GTT AAA
444
Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu Asn Val Val Thr Val Lys
115 120 125
GTT ATG GGT GAT GAT GGT GTT TTG GCC TGT GCT ATT GCT ACT CAT GCT
494
Val Met Gly Asp Asp Gly Val Leu Ala Cys Ala Ile Ala Thr His Ala
130 135 140
AAA ATC GGC GAT TAAATAACA AAATTATTC ATTTTCTAAT CACAATGAT
544
Lys Ile Arg Asp
145
TCATTTTCTT TCCAAAAA AAATAATAA AATTTCGGA AT
588

配列番号 SEQ ID NO: 4:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 146
(B) 型: アミノ酸
(C) トポロジー: 直鎖
配列の種類: タンパク質
配列

Met Met Tyr Lys Ile Leu Cys Leu Ser Leu Val Ala Ala Val Ala
1 5 10 15
Arg Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys
20 25 30
Val Leu Val Pro Gly Cys His Gly Ser Glu Pro Cys Ile Ile His Arg
35 40 45
Gly Lys Pro Phe Gln Leu Glu Ala Val Phe Glu Ala Asn Gln Asn Thr
50 55 60
Lys Thr Ala Lys Ile Glu Ile Lys Ala Ser Ile Asp Gly Leu Glu Val
65 70 75 80
Asp Val Pro Gly Ile Asp Pro Asn Ala Cys His Tyr Met Lys Cys Pro
85 90 95
Leu Val Lys Gly Gln Gln Tyr Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro
100 105 110

CGA ACT GTC ACT CCA ATC GGT ATG CAA GGA GGC TGT GGT TCA TGT TGG
127
Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln Gly Gly Cys Gly Ser Cys Trp
130 135
GGT TTC TCT GGT GTT GCC CCA ACT GAA TCA GCT TAT TTG GCC TAC GGT
185
Ala Phe Ser Gly Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu Ala Tyr Arg
135 140 145 150
AAC ACC TGT TTG GAT GTT TCT GAA CAG GAA CTC GTC GAT TGC CCA TCT
533
Asn Thr Ser Leu Asp Leu Ser Glu Gln Glu Leu Val Asp Cys Ala Ser
155 160 165
CAA CAC GGA TGT CAC GGC GAT ACA ATA CCA ACA GGC ATC GAA TAC ATC
581
Gln His Gly Cys His Gly Asp Thr Ile Pro Arg Gly Ile Glu Tyr Ile
170 175 180
CAA CAA AAT GGT GTC GTT GAA GAA AGA AGC TAT CCA TAC GTT CCA CGA
629
Gln Gln Asn Gly Val Val Glu Glu Arg Ser Tyr Pro Tyr Val Ala Arg
185 190 195
GAA CAA CGA TGC CGA CGA CCA AAT TGC CAA CAT TAC GGT ATC TCA AAC
677
Glu Gln Arg Cys Arg Arg Pro Asn Ser Gln His Tyr Gly Ile Ser Asn
200 205 210
TAC TGC CAA ATT TAT CCA CCA GAT GTC AAA CAA ATC GGT GAA GCT TTG
725
Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asp Val Lys Gln Ile Arg Glu Ala Leu
215 220 225
ACT CAA ACA CAC ACA GCT ATT GCC GTC ATT ATT GCC ATC AAA GAT TTG
773
Thr Gln Thr His Thr Ala Ile Ala Val Ile Ile Gly Ile Lys Asp Leu
235 240 245
ACA GGT TTC CAA CAT TAT GAT GGA CGA ACA ATC ATT CAA CAT GAC AAT
821
Arg Ala Phe Gln His Tyr Asp Gly Arg Thr Ile Ile Gln His Asp Asn
250 255 260
GGT TAT CAA CCA AAC TAT CAT GCC GTC AAC ATT GTC GGT TAC GGA AGT
869
Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr His Ala Val Asn Ile Val Gly Tyr Gly Ser
265 270 275
ACA CAA GGC CAC GAT TAT TGC ATC GTA CGA AAC AGT TGC GAT ACT ACC
917
Thr Gln Gly Asp Asp Tyr Trp Ile Val Arg Asn Ser Trp Asp Thr Thr
280 285 290

Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu Asn Val Val Val Thr Val Lys Val Met
115 120 125
Gly Asp Asp Gly Val Leu Ala Cys Ala Ile Ala Thr His Ala Lys Ile
130 135 140
Arg Asp
145

配列番号 SEQ ID NO: 5:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 1072
(B) 型: 核酸
(C) 鎖の数: 一本鎖
(D) トポロジー: 直鎖
配列の種類: cDNA

配列

CGTTTCTTC CATCAAAATT AAAATTCAT CAAAA ATG AAA TTC GTT TTG GCC
53
Met Lys Phe Val Leu Ala
1 5
ATT GCC TCT TTG TTG GTA TTG ACC ACT GTT TAT GCT GGT CCA GCT TCA
101
Ile Ala Ser Leu Leu Val Leu Ser Thr Val Tyr Ala Arg Pro Ala Ser
10 15 20
ATC AAA ACT TTT GAA GAA TTC AAA AAA GCC TTC AAC AAA AAC TAT GCC
149
Ile Lys Thr Phe Glu Glu Phe Lys Lys Ala Phe Asn Lys Asn Tyr Ala
25 30 35
ACC GTT GAA GAG GAA GAA GTT GCC CGT AAA AAC TTT TTG CAA TCA TTG
197
Thr Val Glu Glu Glu Glu Val Ala Arg Lys Asn Phe Leu Glu Ser Leu
40 45 50
AAA TAT GTT GAA GCT AAC AAA GGT GCC ATC AAC CAT TTG TCC GAT TTG
245
Lys Tyr Val Glu Ala Asn Lys Gly Ala Ile Asn His Leu Ser Asp Leu
55 60 65 70
TCA TTG GAT GAA TTC AAA AAC CGT TAT TTG ATG AGT GCT GAA GCT TTT
293
Ser Leu Asp Glu Phe Lys Asn Arg Tyr Leu Met Ser Ala Glu Ala Phe
75 80 85
GAA CAA CTC AAA ACT CAA TTC GAT TTG AAT GCC GAA ACA AGC GCT TGC
341
Glu Gln Leu Lys Thr Gln Phe Asp Leu Asn Ala Glu Thr Ser Ala Cys
90 95 100
CGT ATC AAT TGC GTT AAC GTT CCA TGC GAA TTG GAT TTA CGA TCA CTG
389
Arg Ile Asn Ser Val Asn Val Pro Ser Glu Leu Asp Leu Arg Ser Leu
105 110 115

TGC GGA GAT ACC GGA TAC GGA TAT TTC CAA GCC GGA AAC AAC CTC ATG
945
TGT Gly Asp Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Gln Ala Gly Asn Asn Leu Met
295 300 305 310
ATG ATC GAA CAA TAT CCA TAT GTT GTA ATC ATG TGAACATTG AAATTGAATA
1018
Met Ile Glu Gln Tyr Pro Tyr Val Val Ile Met
315 320
TATTATTTG TTTTCAAAAT AAAACAACCT ACTCTTSCGA GTATTATTTA CTCG
1072

配列番号 SEQ ID NO: 6:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 321
(B) 型: アミノ酸
(C) トポロジー: 直鎖
配列の種類: タンパク質
配列

Met Lys Phe Val Leu Ala Ile Ala Ser Leu Leu Val Leu Ser Thr Val
1 5 10 15
Tyr Ala Arg Pro Ala Ser Ile Lys Thr Phe Glu Glu Phe Lys Ala
20 25 30
Phe Asn Lys Asn Tyr Ala Thr Val Glu Glu Glu Val Ala Arg Lys
35 40 45
Asn Phe Leu Glu Ser Leu Lys Tyr Val Glu Ala Asn Lys Gly Ala Ile
50 55 60
Asn His Leu Ser Asp Leu Ser Leu Asp Glu Phe Lys Asn Arg Tyr Leu
65 70 75 80
Met Ser Ala Glu Ala Phe Glu Gln Leu Lys Thr Gln Phe Asp Leu Asn
85 90 95
Ala Glu Thr Ser Ala Cys Arg Ile Asn Ser Val Asn Val Pro Ser Glu
100 105 110
Leu Asp Leu Arg Ser Leu Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln Gly
115 120 125
Gly Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val Ala Ala Thr Glu Ser
130 135 140
Ala Tyr Leu Ala Tyr Arg Asn Thr Ser Leu Asp Leu Ser Glu Gln Glu
145 150 155 160
Leu Val Asp Cys Ala Ser Gln His Gly Cys His Gly Asp Thr Ile Pro
165 170 175
Arg Gly Ile Glu Tyr Ile Gln Gln Asn Gly Val Val Glu Glu Arg Ser
180 185 190
Tyr Pro Tyr Val Ala Arg Glu Gln Arg Cys Arg Arg Pro Asn Ser Gln
195 200 205
His Tyr Gly Ile Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asp Val Lys
210 215 220

Gln Ile Arg Glu Ala Leu Thr Gln Thr His Thr Ala Ile Ala Val Ile
225 230 335 240
Ile Gly Ile Lys Asp Leu Arg Ala Phe Gln His Tyr Asp Gly Arg Thr
245 255
Ile Ile Gln His Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr His Ala Val Asn
260 265 270
Ile Val Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Gly Asp Asp Tyr Trp Ile Val Arg
275 280 285
Asn Ser Trp Asp Thr Thr Trp Gly Asp Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Gln
290 295 300
Ala Gly Asn Asn Leu Met Met Ile Gln Gln Tyr Pro Tyr Val Val Ile
305 310 315 320
Met

配列番号 SEQ ID NO: 7:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 491
- (B) 型: 核酸
- (C) 鎖の数: 一本鎖
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: cDNA

配列

GAT CAA GTC GAT GTT AAA GAT TGT CCC AAC AAT GAA ATC AAA AAA GTA
48
Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn Asn Glu Ile Lys Lys Val
1 5 10 15
ATC GTC GAT GGT TGC CAT GGT TCT GAT CCA TGC ATA ATC CAT GGT GGT
24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45
Met Val Asp Gly Cys His Gly Ser Asp Pro Cys Ile Ile His Arg Gly
AAA CCA TTC ACT TTG GAA GCC TTA TTC GAT GCC AAC CAA AAC ACT AAA
144
Lys Pro Phe Thr Leu Glu Ala Leu Phe Asp Ala Asn Gln Asn Thr Lys
15 20 25 30 35 40 45
ACC GGT AAA ACT GAA ATC AAA GCC AGC CTC GAT GGT CTT GAA ATT GAT
192
Thr Ala Lys Thr Glu Ile Lys Ala Ser Leu Asp Gly Leu Glu Ile Asp
30 35 40 45 50 55 60

Asp Asn Gly Val Leu Ala Cys Ala Ile Ala Thr His Ala Lys Ile Arg
115 120 125

Asp

配列番号 SEQ ID NO: 9:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 20
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Thr Asn Ala Cys Ser Ile Asn Gly Asn Ala Pro Ala Glu Ile Asp Leu
1 5 10 15
Arg Gln Met Arg
20

配列番号 SEQ ID NO: 10:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 27
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Glu Ile Asp Leu Arg Gln Met Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln
1 5 10 15
Gly Gly Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 11:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 29
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

GTT CCC GGT ATT GAT ACC AAT GCT TCC CAT TTT ATG AAA TGT CCA TTC
240
Val Pro Gly Ile Asp Thr Asn Ala Cys His Phe Met Lys Cys Pro Leu
45 70 75 80
GTT AAA GGT CAA CAA TAT GAT GCC AAA TAT ACA TCC AAT GTC CCC AAA
280
Val Lys Gly Gln Gln Tyr Asp Ala Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro Lys
85 90 95
ATT CCA CCA AAA TCT GAA AAC GTT GTC GTT ACA GTC AAA CTT GTT GGT
316
Ile Ala Pro Lys Ser Glu Asn Val Val Val Thr Val Lys Leu Val Gly
100 105 110
GAT AAT GGT GTT TTG GCT TGC GCT ATT GCT ACC CAC GCT AAA ATC CGT
344
Asp Asn Gly Val Leu Ala Cys Ala Ile Ala Thr His Ala Lys Ile Arg
115 120 125
GAT TAAAAAAA AAATAAATAT CAAATTTTC ACCAACATCG AACAAATTC
437
Asp 130
AATAACCAAA ATTGAATCA AAAACGGAAT TCCAAGCTCA GCGCCGCTCG CTAC
491

配列番号 SEQ ID NO: 8:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 129
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: タンパク質

配列

Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn Asn Glu Ile Lys Lys Val
1 5 10 15
Met Val Asp Gly Cys His Gly Ser Asp Pro Cys Ile Ile His Arg Gly
20 25 30
Lys Pro Phe Thr Leu Glu Ala Leu Phe Asp Ala Asn Gln Asn Thr Lys
35 40 45
Thr Ala Lys Thr Glu Ile Lys Ala Ser Leu Asp Gly Leu Glu Ile Asp
50 55 60
Val Pro Gly Ile Asp Thr Asn Ala Cys His Phe Met Lys Cys Pro Leu
65 70 75 80
Val Lys Gly Gln Gln Tyr Asp Ala Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro Lys
85 90 95
Ile Ala Pro Lys Ser Glu Asn Val Val Val Thr Val Lys Leu Val Gly
100 105 110

配列

Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln Gly Gly Cys Gly Ser Cys Trp Ala
1 5 10 15
Phe Ser Gly Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu Ala
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 12:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 21
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu Ala His Arg Asn Gln Ser Leu
1 5 10 15
Asp Leu Ala Glu Gln
20

配列番号 SEQ ID NO: 13:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 22
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

His Arg Asn Gln Ser Leu Asp Leu Ala Glu Gln Glu Leu Val Asp Cys
1 5 10 15
Ala Ser Gln His Gly Cys
20

配列番号 SEQ ID NO: 14:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 21
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Glu Leu Val Asp Cys Ala Ser Gln His Gly Cys His Gly Asp Thr Ile
1 5 10 15
Pro Arg Gly Ile Glu
20

配列番号 SEQ ID NO: 15:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 28
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Gly Asp Thr Ile Pro Arg Gly Ile Glu Tyr Ile Gln His Asn Gly Val
1 5 10 15
Val Gln Glu Ser Tyr Tyr Arg Tyr Val Ala Arg Glu
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 16:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 20
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Glu Tyr Ile Gln His Asn Gly Val Val Gln Glu Ser Tyr Tyr Arg Tyr
1 5 10 15
Val Ala Arg Glu
20

配列番号 SEQ ID NO: 17:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 25
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列番号 SEQ ID NO: 21:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Ala Gln Thr His Ser Ala Ile Ala Val Ile Ile Gly Ile Lys Asp Leu
1 5 10 15
Asp Ala Phe Arg His Tyr Asp Gly Arg Thr
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 22:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Ile Lys Asp Leu Asp Ala Phe Arg His Tyr Asp Gly Thr Arg Ile Ile
1 5 10 15
Gln Arg Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 23:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 23
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Ile Ile Gln Arg Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr His Ala Val Asn
1 5 10 15
Ile Val Gly Tyr Ser Asn Ala
20

配列番号 SEQ ID NO: 24:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 22
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

His Asn Gly Val Val Gln Glu Ser Tyr Tyr Arg Tyr Val Ala Arg Glu
1 5 10 15
Gln Ser Cys Arg Arg Pro Asn Ala Gln
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 18:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 19
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Gln Ser Cys Arg Arg Pro Asn Ala Gln Arg Phe Gly Ile Ser Asn Tyr
1 5 10 15
Cys Gln Ile
20

配列番号 SEQ ID NO: 19:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 22
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Arg Phe Gly Ile Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Ala Asn
1 5 10 15
Lys Ile Arg Glu Ala Leu
20

配列番号 SEQ ID NO: 20:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 24
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Tyr Pro Pro Asn Ala Asn Lys Ile Arg Glu Ala Leu Ala Gln Thr His
1 5 10 15
Ser Ala Ile Ala Val Ile Ile Gly
20

配列

His Ala Val Asn Ile Val Gly Tyr Ser Asn Ala Gln Gly Val Asp Tyr
1 5 10 15
Trp Ile Val Arg Asn Ser
20

配列番号 SEQ ID NO: 25:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 24
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Gln Gly Val Asp Tyr Trp Ile Val Arg Asn Ser Trp Asp Thr Asn Trp
1 5 10 15
Gly Asp Asn Gly Tyr Gly Tyr Phe
20

配列番号 SEQ ID NO: 26:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Gly Asp Asn Gly Tyr Gly Tyr Phe Ala Ala Asn Ile Asp Leu Met Met
1 5 10 15
Ile Glu Glu Tyr Pro Tyr Val Val Ile Leu
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 27:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 28
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Thr Asn Ala Cys Ser Ile Asn Gly Asn Ala Pro Ala Glu Ile Asp Leu
1 5 10 15

Arg Gln Met Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln
20 25

(2) INFORMATION FOR SEQ ID NO:28:

配列番号 SEQ ID NO:28:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 24
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Ser Ile Asn Gly Asn Ala Pro Ala Glu Ile Asp Leu Arg Gln Met Arg
1 5 10 15

Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln
20

配列番号 SEQ ID NO:29:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 29
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Ala Phe Ser Gly Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu Ala His Arg
1 5 10 15

Asn Gln Ser Leu Asp Leu Ala Glu Gln Glu Leu Val Asp
20 25

配列番号 SEQ ID NO:30:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 25
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu Ala His Arg Asn Gln Ser Leu
1 5 10 15

Asp Leu Ala Glu Gln Glu Leu Val Asp
20 25

配列の種類: ペプチド

配列

Asp Thr Ile Pro Arg Gly Ile Glu Tyr Ile Gln His Asn Gly Val Val
1 5 10 15

Gln Glu Ser Tyr Tyr Arg Tyr Val Ala Arg Glu Gln Ser
20 25

配列番号 SEQ ID NO:35

配列の特徴:

- (A) 長さ: 29
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Ala Asn Lys Ile Arg Glu Ala Leu Ala Gln
1 5 10 15

Thr His Ser Ala Ile Ala Val Ile Ile Gly Ile Lys Asp
20 25

配列番号 SEQ ID NO:36

配列の特徴:

- (A) 長さ: 22
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Ala Asn Lys Ile Arg Glu Ala Leu Ala Gln
1 5 10 15

Thr His Ser Ala Ile Ala
20

配列番号 SEQ ID NO:37

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

配列番号 SEQ ID NO:31

配列の特徴:

- (A) 長さ: 25
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Ala Phe Ser Gly Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu Ala His Arg
1 5 10 15

Asn Gln Ser Leu Asp Leu Ala Glu Gln
20 25

配列番号 SEQ ID NO:32

配列の特徴:

- (A) 長さ: 29
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu Ala His Arg Asn Gln Ser Leu
1 5 10 15

Asp Leu Ala Glu Gln Glu Leu Val Asp Cys Ala Ser Gln
20 25

配列番号 SEQ ID NO:33

配列の特徴:

- (A) 長さ: 28
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Glu Tyr Ile Gln His Asn Gly Val Val Gln Glu Ser Tyr Tyr Arg Tyr
1 5 10 15

Val Ala Arg Glu Gln Cys Arg Arg Pro Asn Ala Gln
20 25

配列番号 SEQ ID NO:34

配列の特徴:

- (A) 長さ: 29
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

Ile Ile Gly Ile Lys Asp Leu Asp Ala Phe Arg His Tyr Asp Gly Arg
1 5 10 15

Thr Ile Ile Gln Arg Asp Asn Gly Tyr Gln
20 25

配列番号 SEQ ID NO:38

配列の特徴:

- (A) 長さ: 25
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Arg Asp Asn Gly Tyr Gln Phe Asn Tyr His Ala Val Asn Ile Val Gly
1 5 10 15

Tyr Ser Asn Ala Gln Gly Val Asp Tyr
20 25

配列番号 SEQ ID NO:39

配列の特徴:

- (A) 長さ: 29
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asn Ile Val Gly Tyr Ser Asn Ala Gln Gly Val Asp Tyr Trp Ile Val
1 5 10 15

Arg Asn Ser Trp Asp Thr Asn Trp Gly Asp Asn Gly Tyr
20 25

配列番号 SEQ ID NO:40

配列の特徴:

- (A) 長さ: 23
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asn Ile Val Gly Tyr Ser Asn Ala Gln Gly Val Asp Tyr Trp Ile Val
1 5 10 15

Arg Asn Ser Trp Asp Thr Asn
20

配列号 SEQ ID NO: 41

配列の特徴:

- (A) 長さ: 20
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asp Glu Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys Val
1 5 10 15
Leu Val Pro Gly
20

配列番号 SEQ ID NO: 42

配列の特徴:

- (A) 長さ: 25
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

His Glu Ile Lys Lys Val Leu Val Pro Gly Cys His Gly Ser Glu Pro
1 5 10 15
Cys Ile Ile His Arg Gly Lys Pro Phe
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 43

配列の特徴:

- (A) 長さ: 29
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

His Gly Ser Glu Pro Cys Ile Ile His Arg Gly Lys Pro Phe Glu Leu
1 5 10 15
Glu Ala Val Phe Glu Ala Asn Glu Asn Thr Lys Thr Ala
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 44

配列の特徴:

- (A) 長さ: 25
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列番号 SEQ ID NO: 48

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu
1 5 10 15
Asn Val Val Val Thr Val Lys Val Met Gly
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 49

配列の特徴:

- (A) 長さ: 25
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Val Val Thr Val Lys Val Met Gly Asp Asp Gly Val Leu Ala Cys Ala
1 5 10 15
Ile Ala Thr His Ala Lys Ile Arg Asp
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 50

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asp Glu Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys Val
1 5 10 15
Leu Val Pro Gly Cys His Gly Ser Glu Pro
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 51

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

配列

Glu Leu Glu Ala Val Phe Glu Ala Asn Glu Asn Thr Lys Thr Ala Lys
1 5 10 15
Ile Glu Ile Lys Ala Ser Ile Asp Gly
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 45

配列の特徴:

- (A) 長さ: 27
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Lys Ile Glu Ile Lys Ala Ser Ile Asp Gly Leu Glu Val Asp Val Pro
1 5 10 15
Gly Ile Asp Pro Asn Ala Cys His Tyr Met Lys
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 46

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Leu Glu Val Asp Val Pro Gly Ile Asp Pro Asn Ala Cys His Tyr Met
1 5 10 15
Lys Cys Pro Leu Val Lys Gly Glu Glu Tyr
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 47

配列の特徴:

- (A) 長さ: 27
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Cys Pro Leu Val Lys Gly Glu Glu Tyr Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn
1 5 10 15
Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu Asn Val
20 25

Asp Glu Val Asp Val Lys Asp Glu Ala Asn His Glu Ile Lys Lys Val
1 5 10 15
Leu Val Pro Gly Cys His Gly Ser Glu Pro
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 52

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asp Glu Val Asp Val Lys Asp Ser Ala Asn His Glu Ile Lys Lys Val
1 5 10 15
Leu Val Pro Gly Cys His Gly Ser Glu Pro
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 53

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asp Glu Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys Val
1 5 10 15
Leu Val Pro Gly Glu His Gly Ser Glu Pro
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 54

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asp Glu Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys Val
1 5 10 15
Leu Val Pro Gly Ser His Gly Ser Glu Pro
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 55

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Glu Ala Asn His Glu Ile Lys Lys Val
1 5 10 15
Leu Val Pro Gly Glu His Gly Ser Glu Pro
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 56

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Ser Ala Asn His Glu Ile Lys Lys Val
1 5 10 15
Leu Val Pro Gly Ser His Gly Ser Glu Pro
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 57

配列の特徴:

- (A) 長さ: 20
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Glu Ala Asn His Glu Ile Lys Lys Val
1 5 10 15
Leu Val Pro Gly
20

配列番号 SEQ ID NO: 58

配列の特徴:

- (A) 長さ: 20
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列番号 SEQ ID NO: 62

配列の特徴:

- (A) 長さ: 28
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Lys Pro Phe Gln Leu Glu Ala Val Phe Glu Ala Asn Gln Asn Thr Lys
1 5 10 15
Thr Ala Lys Ile Glu Ile Lys Ala Ser Thr Asp Gly
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 63

配列の特徴:

- (A) 長さ: 28
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Gln Leu Glu Ala Val Phe Glu Ala Asn Gln Asn Thr Lys Thr Ala Lys
1 5 10 15
Ile Glu Ile Lys Ala Ser Ile Asp Gly Leu Glu Val
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 64

配列の特徴:

- (A) 長さ: 27
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Phe Glu Ala Asn Gln Asn Thr Lys Thr Ala Lys Ile Glu Ile Lys Ala
1 5 10 15
Ser Ile Asp Gly Leu Glu Val Asp Val Pro Gly
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 65

配列の特徴:

- (A) 長さ: 23
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Ser Ala Asn His Glu Ile Lys Lys Val
1 5 10 15
Leu Val Pro Gly
20

配列番号 SEQ ID NO: 59

配列の特徴:

- (A) 長さ: 16
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

His Glu Ile Lys Lys Val Leu Val Pro Gly Cys His Gly Ser Glu Pro
1 5 10 15

配列番号 SEQ ID NO: 60

配列の特徴:

- (A) 長さ: 16
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

His Glu Ile Lys Lys Val Leu Val Pro Gly Glu His Gly Ser Glu Pro
1 5 10 15

配列番号 SEQ ID NO: 61

配列の特徴:

- (A) 長さ: 16
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

His Glu Ile Lys Lys Val Leu Val Pro Gly Ser His Gly Ser Glu Pro
1 5 10 15

配列の種類: ペプチド

配列

Gln Asn Thr Lys Thr Ala Lys Ile Glu Ile Lys Ala Ser Ile Asp Gly
1 5 10 15
Leu Glu Val Asp Val Pro Gly
20

配列番号 SEQ ID NO: 66

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Pro Leu Val Lys Gly Gln Gln Tyr Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn Val
1 5 10 15
Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu Asn Val
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 67

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Pro Leu Val Lys Gly Gln Gln Tyr Asp Ile Lys Tyr Thr Tyr Asn Val
1 5 10 15
Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu Asn Val
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 68

配列の特徴:

- (A) 長さ: 13
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Lys Ser Glu Asn Val Val Val Thr Val Lys Val Met Gly
1 5 10

配列番号 SEQ ID NO: 69

配列の特徴:

- (A) 長さ: 23
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Thr Val Lys Val Met Gly Asp Asp Gly Val Leu Ala Cys Ala Ile Ala
1 5 10 15

Thr His Ala Lys Ile Arg Asp
20

配列番号 SEQ ID NO: 70

配列の特徴:

- (A) 長さ: 23
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Thr Val Lys Val Met Gly Asp Asp Gly Val Leu Ala Glu Ala Ile Ala
1 5 10 15

Thr His Ala Lys Ile Arg Asp
20

配列番号 SEQ ID NO: 71

配列の特徴:

- (A) 長さ: 23
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Thr Val Lys Val Leu Gly Asp Asp Gly Val Leu Ala Ser Ala Ile Ala
1 5 10 15

Thr His Ala Lys Ile Arg Asp
20

配列番号 SEQ ID NO: 72

配列の特徴:

- (A) 長さ: 21
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列

Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln Gly Gly Cys Gly Ser Cys Trp Ala
1 5 10 15

Phe Ser Gly Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu Ala
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 75

配列の特徴:

- (A) 長さ: 21
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu Ala Tyr Arg Asn Thr Ser Leu
1 5 10 15

Asp Leu Ser Glu Gln
20

配列番号 SEQ ID NO: 76

配列の特徴:

- (A) 長さ: 22
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Tyr Arg Asn Thr Ser Leu Asp Leu Ser Glu Gln Glu Leu Val Asp Cys
1 5 10 15

Ala Ser Gln His Gly Cys
20

配列番号 SEQ ID NO: 77

配列の特徴:

- (A) 長さ: 21
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

配列の特徴: ペプチド

配列

Thr Ser Ala Cys Arg Ile Asn Ser Val Asn Val Pro Ser Glu Leu Asp
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg
20

配列番号 SEQ ID NO: 73

配列の特徴:

- (A) 長さ: 27
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Glu Leu Asp Leu Arg Ser Leu Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln
1 5 10 15

Gly Gly Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 74

配列の特徴:

- (A) 長さ: 29
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Glu Leu Val Asp Cys Ala Ser Gln His Gly Cys His Gly Asp Thr Ile
1 5 10 15

Pro Arg Gly Ile Glu
20

配列番号 SEQ ID NO: 78

配列の特徴:

- (A) 長さ: 28
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Gly Asp Thr Ile Pro Arg Gly Ile Glu Tyr Ile Gln Gln Asn Gly Val
1 5 10 15

Val Glu Glu Arg Ser Tyr Pro Tyr Val Ala Arg Glu
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 79

配列の特徴:

- (A) 長さ: 25
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Gln Asn Gly Val Val Glu Glu Arg Ser Tyr Pro Tyr Val Ala Arg Glu
1 5 10 15

Gln Arg Cys Arg Arg Pro Asn Ser Gln
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 80

配列の特徴:

- (A) 長さ: 19
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Gln Arg Cys Arg Arg Pro Asn Ser Gln His Tyr Gly Ile Ser Asn Tyr
1 5 10 15

Cys Gln Ile

配列番号 SEQ ID NO: 81

配列の特徴:

- (A) 長さ: 22
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

His Tyr Gly Ile Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asp Val Lys
1 5 10 15

Gln Ile Arg Glu Ala Leu
20

配列番号 SEQ ID NO: 82

配列の特徴:

- (A) 長さ: 24
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Tyr Pro Pro Asp Val Lys Gln Ile Arg Glu Ala Leu Phe Gln Thr His
1 5 10 15

Thr Ala Ile Ala Val Ile Ile Gly
20

配列番号 SEQ ID NO: 83

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Ile Ile Gln His Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr His Ala Val Asn
1 5 10 15

Ile Val Gly Tyr Gly Ser Thr
20

配列番号 SEQ ID NO: 87

配列の特徴:

- (A) 長さ: 22
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

His Ala Val Asn Ile Val Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Gly Asp Asp Tyr
1 5 10 15

Trp Ile Val Arg Asn Ser
20

配列番号 SEQ ID NO: 88

配列の特徴:

- (A) 長さ: 24
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Gln Gly Asp Asp Tyr Trp Ile Val Arg Asn Ser Trp Asp Thr Thr Trp
1 5 10 15

Gly Asp Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe
20

配列番号 SEQ ID NO: 89

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Thr Gln Thr His Thr Ala Ile Ala Val Ile Ile Gly Ile Lys Asp Leu
1 5 10 15

Arg Ala Phe Gln His Tyr Asp Gly Arg Thr
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 84

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Ile Lys Asp Leu Arg Ala Phe Gln His Tyr Asp Gly Arg Thr Ile Ile
1 5 10 15

Gln His Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 85

配列の特徴:

- (A) 長さ: 15
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Asp Gly Arg Thr Ile Ile Gln His Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn
1 5 10 15

配列番号 SEQ ID NO: 86

配列の特徴:

- (A) 長さ: 23
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Gly Asp Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Gln Ala Gly Asn Asn Leu Met Met
1 5 10 15

Ile Glu Gln Tyr Pro Tyr Val Val Ile Met
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 90

配列の特徴:

- (A) 長さ: 29
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Thr Ser Ala Cys Arg Ile Asn Ser Val Asn Val Pro Ser Glu Leu Asp
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 91

配列の特徴:

- (A) 長さ: 25
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Arg Ile Asn Ser Val Asn Val Pro Ser Glu Leu Asp Leu Arg Ser Leu
1 5 10 15

Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 92

配列の特徴:

- (A) 長さ: 29
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の特徴: ペプチド

配列

Ala Phe Ser Gly Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu Ala Tyr Arg
1 5 10 15

Asn Thr Ser Leu Asp Leu Ser Glu Gln Glu Leu Val Asp
20 25

配列番号 SEQ ID NO:93:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 25
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu Ala Tyr Arg Asn Thr Ser Leu
1 5 10 15
Asp Leu Ser Glu Gln Glu Leu Val Asp
20 25

配列番号 SEQ ID NO:94:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 29
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu Ala Tyr Arg Asn Thr Ser Leu
1 5 10 15
Asp Leu Ser Glu Gln Glu Leu Val Asp Cys Ala Ser Gln
20 25

配列番号 SEQ ID NO:95:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 29
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Glu Tyr Ile Gln Gln Asn Gly Val Val Glu Glu Arg Ser Tyr Pro Tyr
1 5 10 15
Val Ala Arg Glu Gln Arg Cys Arg Arg Pro Asn Ser Gln
20 25

配列番号 SEQ ID NO:99:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Ile Ile Gly Ile Lys Asp Leu Arg Ala Phe Gln His Tyr Asp Gly Arg
1 5 10 15
Thr Ile Ile Gln His Asp Asn Gly Tyr Gln
20 25

配列番号 SEQ ID NO:100:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 25
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

His Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr His Ala Val Asn Ile Val Gly
1 5 10 15
Tyr Gly Ser Thr Gln Gly Asp Asp Tyr
20 25

配列番号 SEQ ID NO:101:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 29
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asn Ile Val Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Gly Asp Asp Tyr Trp Ile Val
1 5 10 15
Arg Asn Ser Trp Asp Thr Thr Trp Gly Asp Ser Gly Tyr
20 25

配列番号 SEQ ID NO:96:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 29
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asp Thr Ile Pro Arg Gly Ile Glu Tyr Ile Gln Gln Asn Gly Val Val
1 5 10 15
Glu Glu Arg Ser Tyr Pro Tyr Val Ala Arg Glu Gln Arg
20 25

配列番号 SEQ ID NO:97:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 29
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Gln Ile Tyr Pro Pro Asp Val Lys Gln Ile Arg Glu Ala Leu Thr Gln
1 5 10 15
Thr His Thr Ala Ile Ala Val Ile Ile Gly Ile Lys Asp
20 25

配列番号 SEQ ID NO:98:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 22
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Gln Ile Tyr Pro Pro Asp Val Lys Gln Ile Arg Glu Ala Leu Thr Gln
1 5 10 15
Thr His Thr Ala Ile Ala
20

配列番号 SEQ ID NO:102:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 23
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asn Ile Val Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Gly Asp Asp Tyr Trp Ile Val
1 5 10 15
Arg Asn Ser Trp Asp Thr Thr
20

配列番号 SEQ ID NO:103:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 20
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn Asn Glu Ile Lys Lys Val
1 5 10 15
Met Val Asp Gly
20

配列番号 SEQ ID NO:104:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 25
- (B) 型: アミノ酸
- (D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asn Glu Ile Lys Lys Val Met Val Asp Gly Cys His Gly Ser Asp Pro
1 5 10 15
Cys Ile Ile His Arg Gly Lys Pro Phe
20 25

配列番号 SEQ ID NO:105:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 29
- (B) 型: アミノ酸

(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

His Gly Ser Asp Pro Cys Ile Ile His Arg Gly Lys Pro Phe Thr Leu
1 5 10 15
Glu Ala Leu Phe Asp Ala Asn Gln Asn Thr Lys Thr Ala
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 106:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 19
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

His Arg Gly Lys Pro Phe Thr Leu Glu Ala Leu Phe Asp Ala Asn Gln
1 5 10 15
Asn Thr Lys

配列番号 SEQ ID NO: 107:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 25
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Thr Leu Glu Ala Leu Phe Asp Ala Asn Gln Asn Thr Lys Thr Ala Lys
1 5 10 15
Ile Glu Ile Lys Ala Ser Leu Asp Gly
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 108:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Cys Pro Leu Val Lys Gly Gln Gln Tyr Asp Ala Lys Tyr Thr Trp Asn
1 5 10 15
Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu Asn Val
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 112:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Asp Ala Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu
1 5 10 15
Asn Val Val Val Thr Val Lys Leu Val Gly
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 113:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 35
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu Asn Val Val Val Thr Val Lys Leu
1 5 10 15
Val Gly Asp Asn Gly Val Leu Ala Cys Ala Ile Ala Thr His Ala Lys
20 25 30
Ile Arg Asp
35

配列番号 SEQ ID NO: 114:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 25
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Gln Asn Thr Lys Thr Ala Lys Ile Glu Ile Lys Ala Ser Leu Asp Gly
1 5 10 15
Leu Glu Ile Asp Val Pro Gly Ile Asp Thr
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 109:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 27
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Lys Ile Glu Ile Lys Ala Ser Leu Asp Gly Leu Glu Ile Asp Val Pro
1 5 10 15
Gly Ile Asp Thr Asn Ala Cys His Phe Met Lys
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 110:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 26
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Leu Glu Ile Asp Val Pro Gly Ile Asp Thr Asn Ala Cys His Phe Met
1 5 10 15
Lys Cys Pro Leu Val Lys Gly Gln Gln Tyr
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 111:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 27
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Val Val Thr Val Lys Leu Val Gly Asp Asn Gly Val Leu Ala Cys Ala
1 5 10 15
Ile Ala Thr His Ala Lys Ile Arg Asp
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 115:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 28
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Lys Pro Phe Thr Leu Glu Ala Leu Phe Asp Ala Asn Gln Asn Thr Lys
1 5 10 15
Thr Ala Lys Ile Glu Ile Lys Ala Ser Leu Asp Gly
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 116:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 28
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

配列

Thr Leu Glu Ala Leu Phe Asp Ala Asn Gln Asn Thr Lys Thr Ala Lys
1 5 10 15
Ile Glu Ile Lys Ala Ser Leu Asp Gly Leu Glu Ile
20 25

配列番号 SEQ ID NO: 117:

配列の特徴:

- (A) 長さ: 22
(B) 型: アミノ酸
(D) トポロジー: 直鎖

配列の種類: ペプチド

ペグナドの名称

DPI-1(11-20)
DPI-2.1(11-39)
DPI-3(21-49)
DPI-4(40-60)
DPI-11(50-71)
DPI-12(61-81)
DPI-5(73-100)
DPI-13(85-109)
DPI-14(101-119)
DPI-15(110-131)
DPI-6(120-143)
DPI-7(132-157)
DPI-8.1(144-169)
DPI-8(154-168)
DPI-9(158-180)
DPI-16(170-191)
DPI-10(181-204)
DPI-17(197-222)
DPI-21.1(1-28)
DPI-21.2(5-28)
DPI-22.1(36-64)
DPI-22.2(40-64)
DPI-22.4(40-68)
DPI-23.1(81-109)
DPI-23.2(74-102)
DPI-25.1(118-146)
DPI-25.2(118-139)
DPI-26.1(141-166)

TSACRINSVNPSELDLRSR
ELDLRSRTVPIRMQGGSCWAFSG
TVTPIRMQGGSCWAFSGVAATESAYLA
VAATESAYLAYRNTSLDLSEQ
YRNTSLDLSEQELVDCASQHG
ELVDCASQHGCHGDTIPRGIE
GDTIPRGIEYIQNGVVEERSYPYVARE
QNGVVEERSYPYVAREQRCRRPNSQ
QRCRRPNSQHYGISNYCOI
HYGISNYCQIYPPDVKQIREAL
YPPDVKQIREALTQHTTAIAVIG
TQHTTAIAVIGIKDLRFRHYDGR
IKDLRFRHYDGRITIQHONGYQPNY
DGRITIQHONGYQPN
IQHONGYQPNYHVNIVGYGST
HVNIVGYGSTQGGDYWIVRNS
QGGDYWIVRNSMDTGWGSGYGF
GDSGYGFQAGNMMIEQYPIVIM
TSACRINSVNPSELDLRSRTVPIRMQ
RINSVNPSELDLRSRTVPIRMQ
AFSGVAATESAYLAYRNTSLDLSEQELVD
VAATESAYLAYRNTSLDLSEQELVD
VAATESAYLAYRNTSLDLSEQELVD
EYIQNGVVEERSYPYVAREQRCRRPNSQ
QYPPDVKQIREALTQHTTAIAVIGIK
QYPPDVKQIREALTQHTTAIA
IIGIKDLRFRHYDGRITIQHONGYQ

Fig. 4

DPI-27.1(161-185)
DPI-28.1(173-201)
DPI-28.2(173-195)
DPII-1(1-20)
DPII-2(11-35)
DPII-3.1(30-48)
DPII-4.3(45-70)
DPII-4.5(36-60)
DPII-4.3(45-70)
DPII-15(51-77)
DPII-16(61-86)
DPII-17(78-104)
DPII-18(87-112)
DPII-19(95-129)
DPII-19.1(105-129)
DPII-21(33-60)
DPII-22(36-63)

HDNGYQPNYHVNIVGYGSTQGGDY
NIVGYGSTQGGDYWIVRNSWDTTWGDSGY
NIVGYGSTQGGDYWIVRNSWDTT
DQVDVKDCANNEIKKVMVDG
NEIKKVMVDGCHGSDPCIHRGKPF
HGSDDPCIHRGKPFLEALFDANQNTKTA
HRGKPFLEALFDANQNTK
TLEALFDANQNTKTAKIEIKASLDG
QNTKTAKIEIKASLDGLEIDVPDGT
KIEIKASLDGLEIDVPDGTNACHPMK
LEIDVPDGTNACHPMKCPVLKQGY
CPVLKQGYDAKYTNVVPKIAPKSENV
DAKYTNVVPKIAPKSENVVTVKLVG
PKIAPKSENVVTVKLVGDNGLACAIATHAKIRD
VTVKLVGDNGLACAIATHAKIRD
KPFTLEALFDANQNTKTAKIEIKASLDG
TLEALFDANQNTKTAKIEIKASLDGLEI

Fig. 4 cont.

DPI-25.2(118-139)
DPI-26.1(141-166)
DPI-27.1(161-185)
DPI-28.1(173-201)
DPI-28.2(173-195)
DPII-1(1-20)
DPII-2(11-35)
DPII-3.1(22-50)
DPII-4(36-60)
DPII-5(51-77)
DPII-6(61-86)
DPII-7(78-104)
DPII-8(87-112)
DPII-9(105-129)
DPII-20.1(1-26)
DPII-20.1(1-26)E8
DPII-20.2(1-26)S8
DPII-20.3(1-26)E21
DPII-20.4(1-26)S21
DPII-20.5(1-26)E8E21
DPII-20.6(1-26)S8S21

QIYPPNANKIREALAQTHSAIA
IIGIKDLDAFRHYDGRITIQHONGYQ
RDNGYQPNYHVNIVGYSNAGQVDY
NIVGYSNAGQVDYWIIVRNSWDTNWGDNKY
NIVGYSNAGQVDYWIIVRNSWDTN
DQVDVKDCANHEIKKVLVPG
HEIKKVLVPGCHGSEPCIIHRGKPF
HGSEPCIIHRGKPFQLEAVFANQNTKTA
QLEAVFANQNTKTAKIEIKASIDG
KIEIKASIDGLEVDVPGIDPNACHYMK
LEVDVPGIDPNACHYMKCPLVKQGY
CPLVKQGYDIKYTNVVPKIAPKSENV
DIKYTNVVPKIAPKSENVVTVKVMG
VTVKVMGDDGLACAIATHAKIRD
DQVDVKDCANHEIKKVLVPGCHGSEPC
DQVDVKDCANHEIKKVLVPGCHGSEPC
DQVDVKDCANHEIKKVLVPGCHGSEPC
DQVDVKDCANHEIKKVLVPGCHGSEPC
DQVDVKDCANHEIKKVLVPGCHGSEPC
DQVDVKDCANHEIKKVLVPGCHGSEPC
DQVDVKDCANHEIKKVLVPGCHGSEPC
DQVDVKDCANHEIKKVLVPGCHGSEPC
DQVDVKDCANHEIKKVLVPGCHGSEPC

Fig. 3 cont.

DPII-1.1(1-20)E8
DPII-1.2(1-20)S8
DPII-2.1(11-26)
DPII-2.2(11-26)E21
DPII-2.3(11-26)S21
DPII-21(33-60)
DPII-22(36-63)
DPII-26(41-67)
DPII-26.1(45-67)
DPII-23(79-104)
DPII-23.1(79-104)Y92
DPII-24(100-112)
DPII-25(107-129)
DPII-25.1(107-129)E119
DPII-25.2(107-129)L111S119

DQVDVKDCANHEIKKVLVPG
DQVDVKDCANHEIKKVLVPG
HEIKKVLVPGCHGSEPC
HEIKKVLVPGCHGSEPC
HEIKKVLVPGCHGSEPC
HEIKKVLVPGCHGSEPC
KPFQLEAVFANQNTKTAKIEIKASIDG
QLEAVFANQNTKTAKIEIKASIDGLEV
FEANQNTKTAKIEIKASIDGLEVDVPG
QNTKTAKIEIKASIDGLEVDVPG
PLVKQGYDIKYTNVVPKIAPKSENV
PLVKQGYDIKYTNVVPKIAPKSENV
KSENVVTVKVMG
TVKVMGDDGLACAIATHAKIRD
TVKVMGDDGLACAIATHAKIRD
TVKVLGDDGLASAIATHAKIRD

Fig. 3 cont.

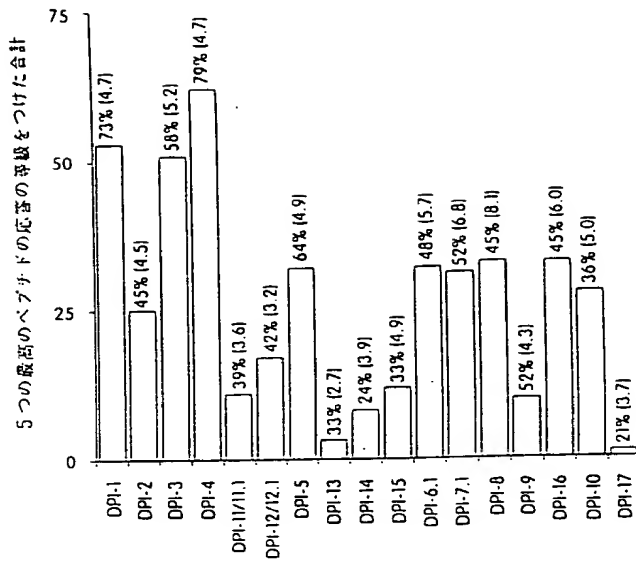


Fig. 5

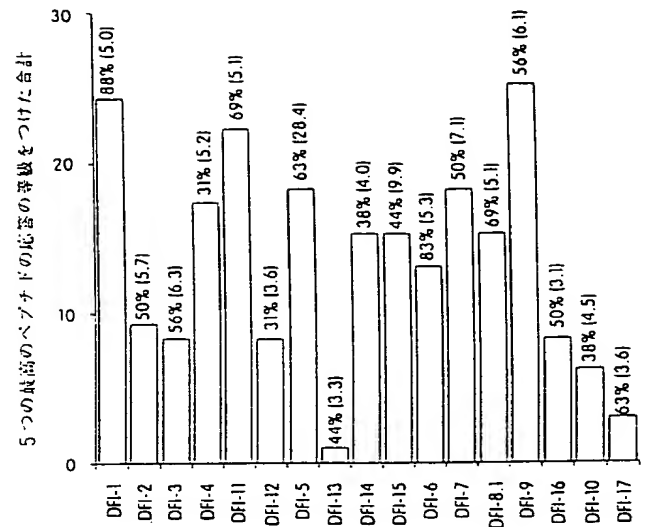


Fig. 6

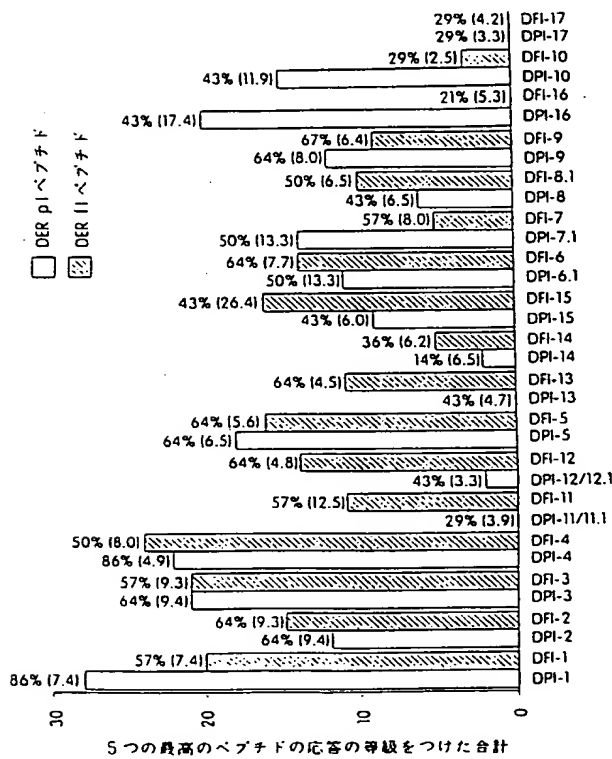


Fig. 7

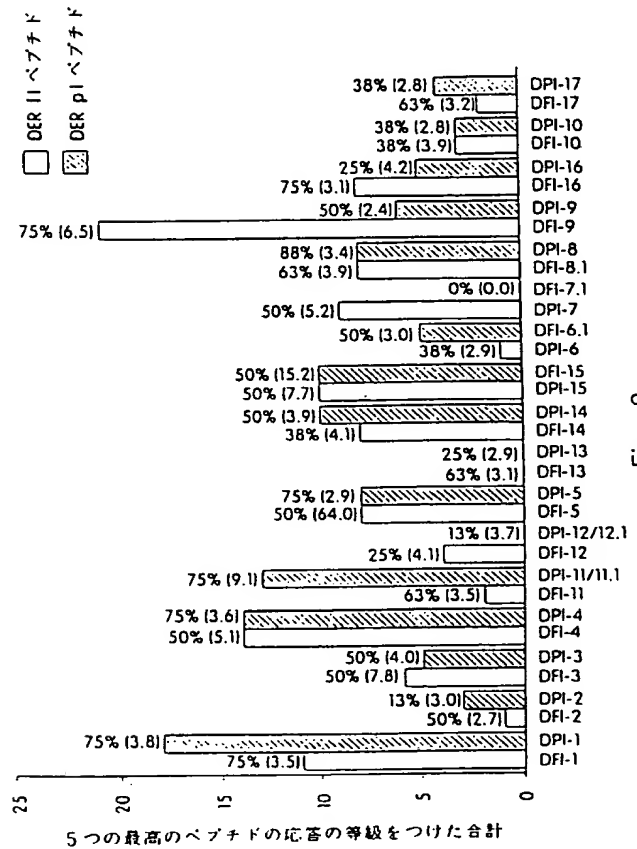


Fig. 8

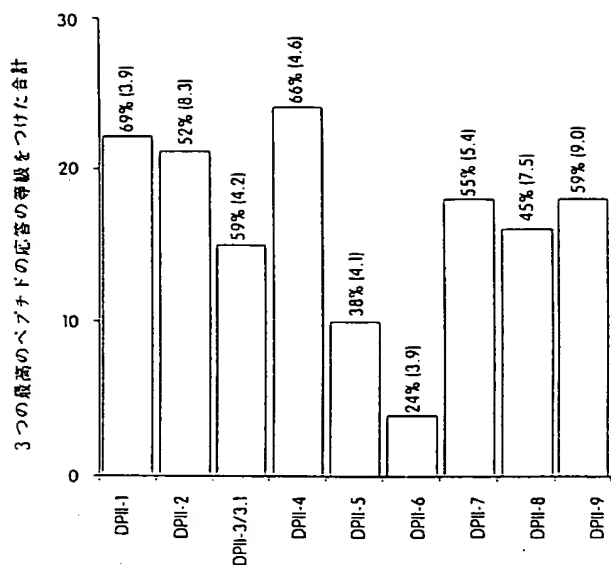


Fig. 9

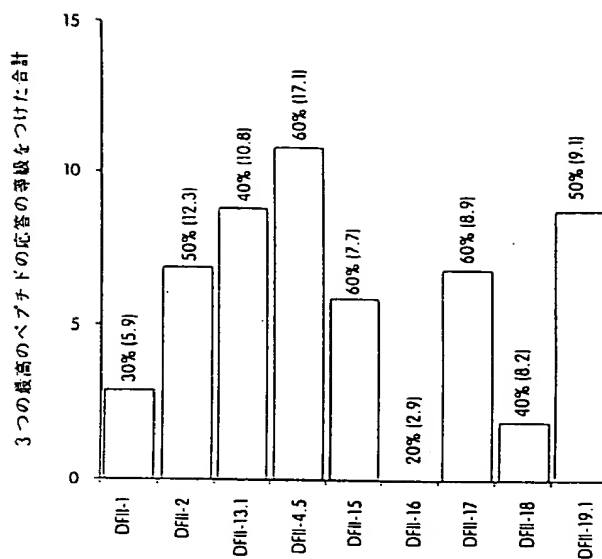


Fig. 10

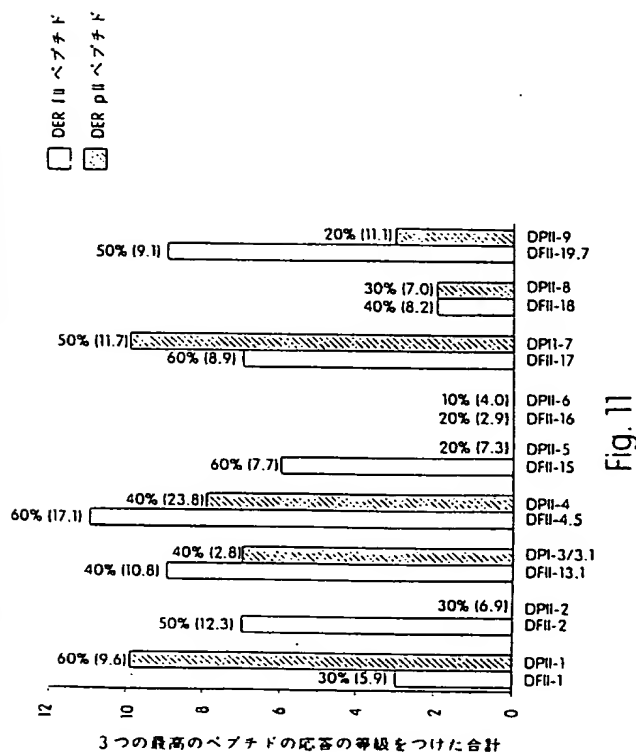


Fig. 11

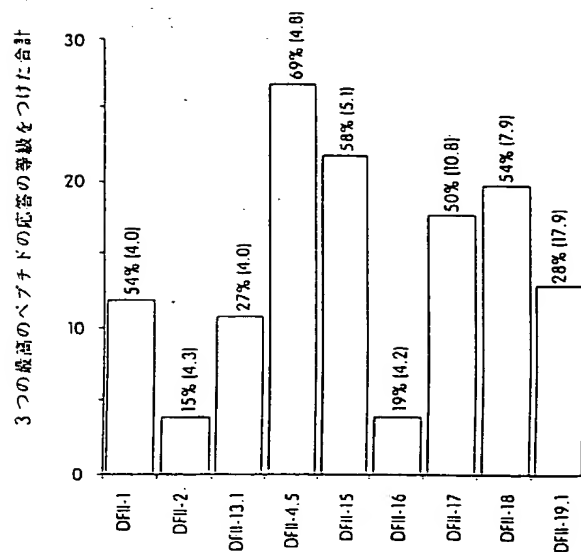


Fig. 12

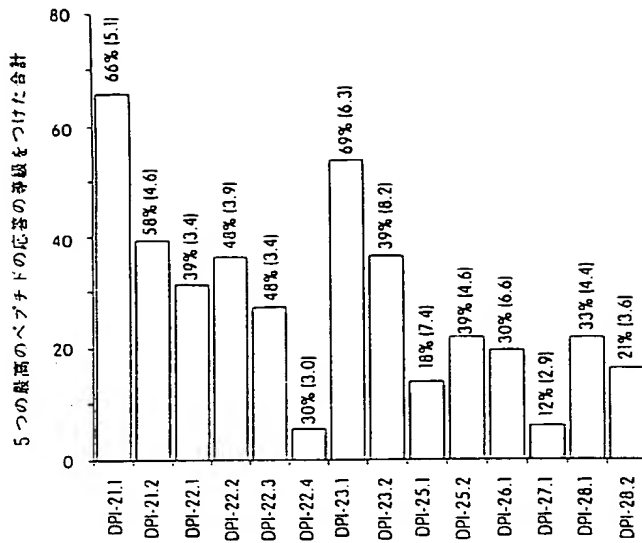


Fig. 13

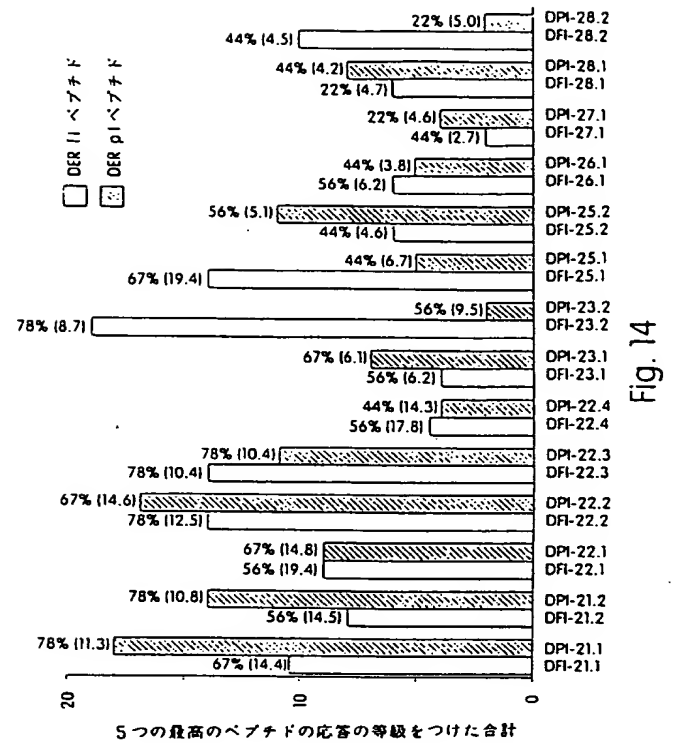


Fig. 14

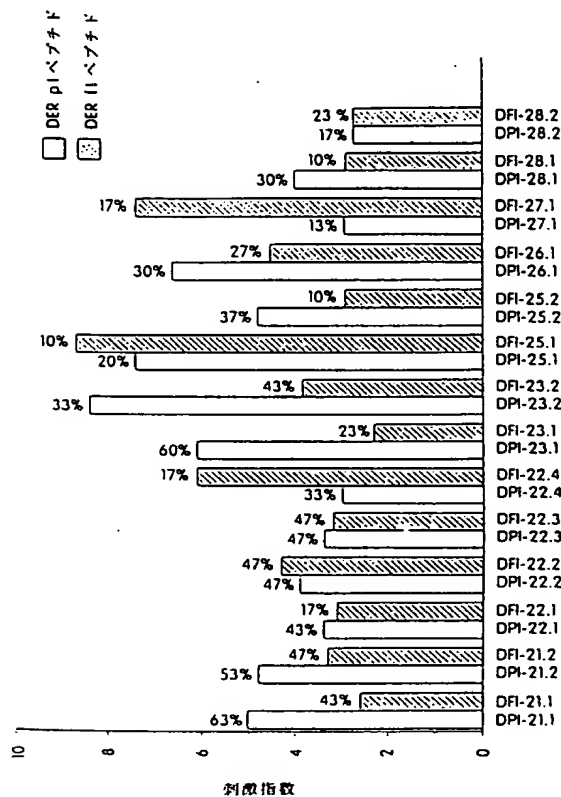


Fig. 15a

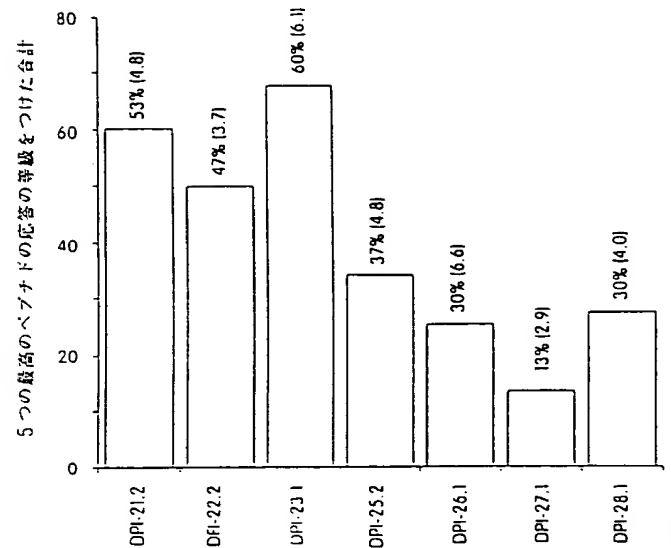


Fig. 15b

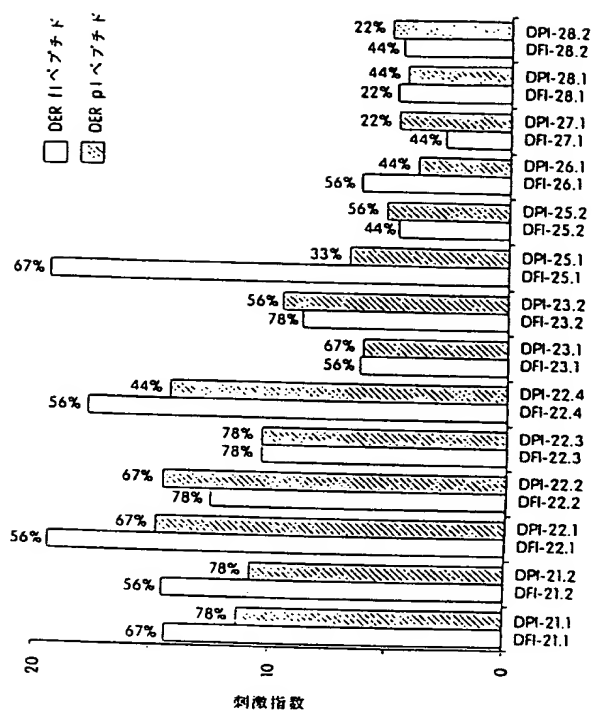


Fig. 16a

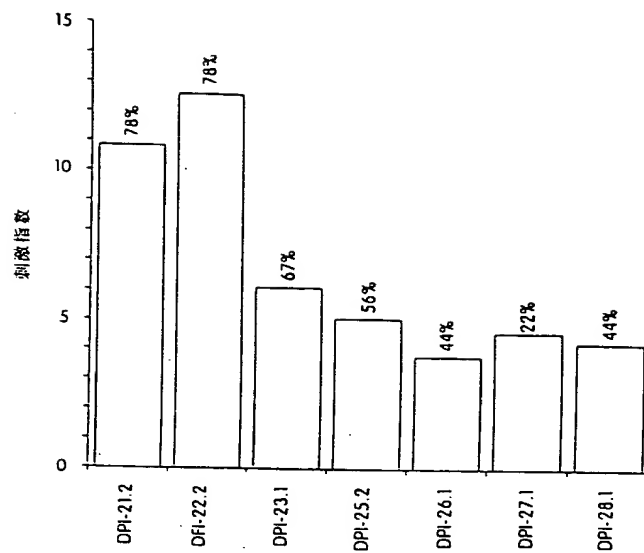


Fig. 16b

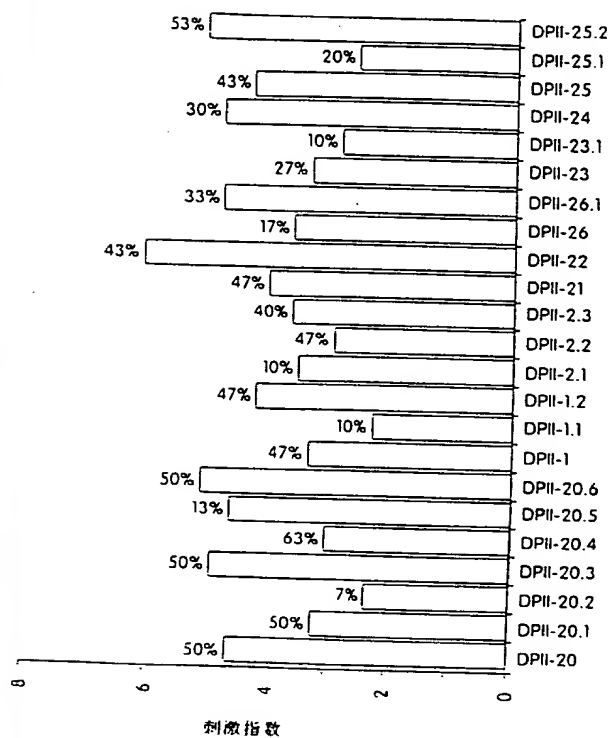


Fig. 17a

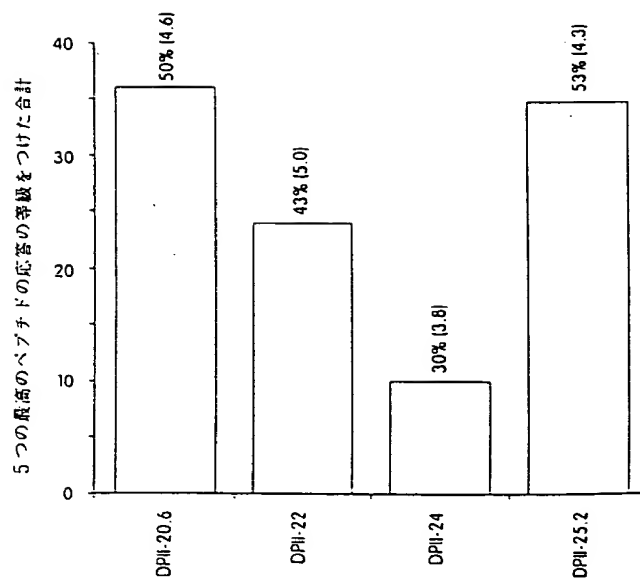


Fig. 17b

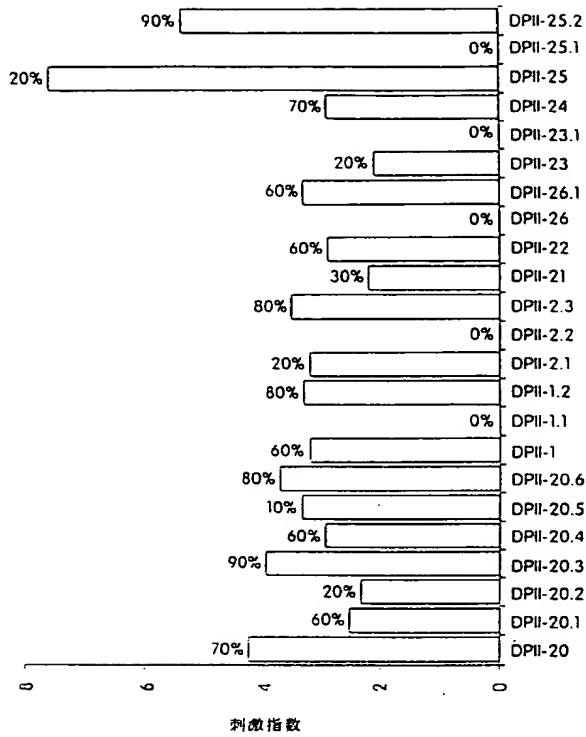


Fig. 18a

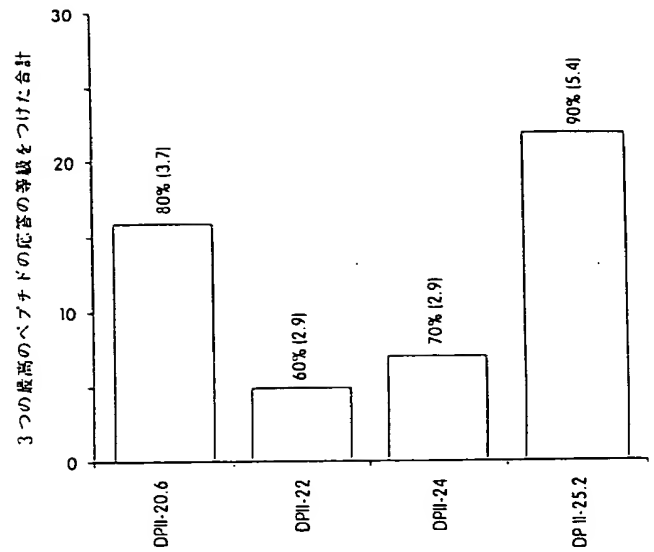


Fig. 18b

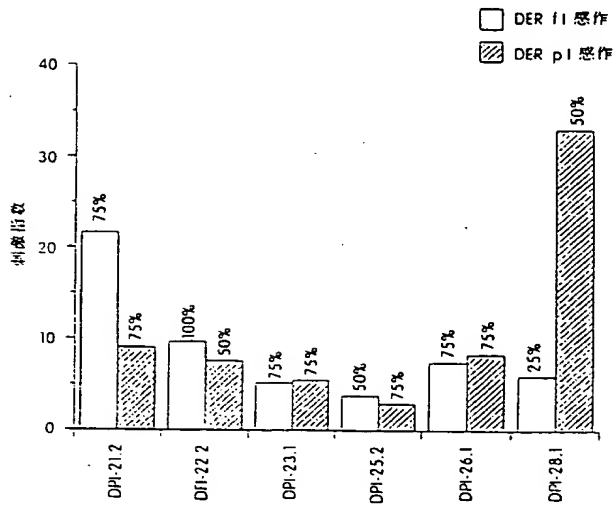


Fig. 18c

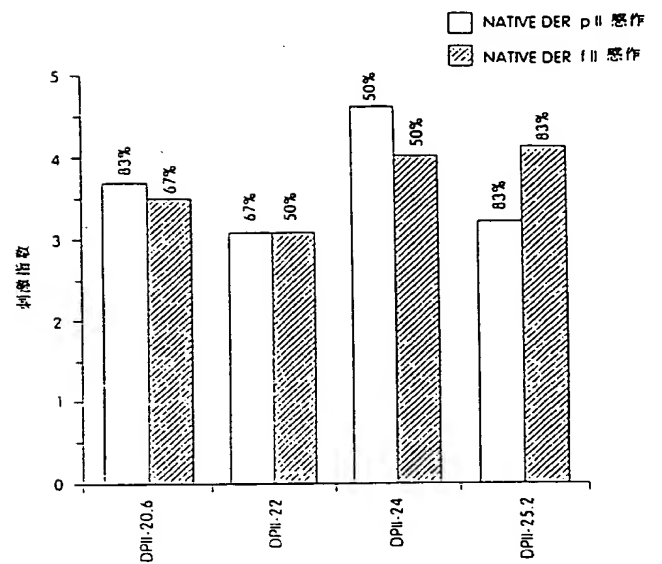


Fig. 18d

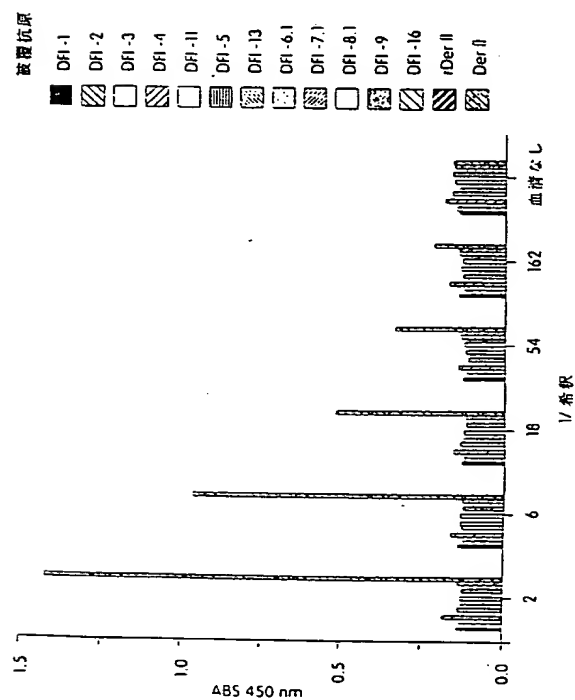


Fig. 20a

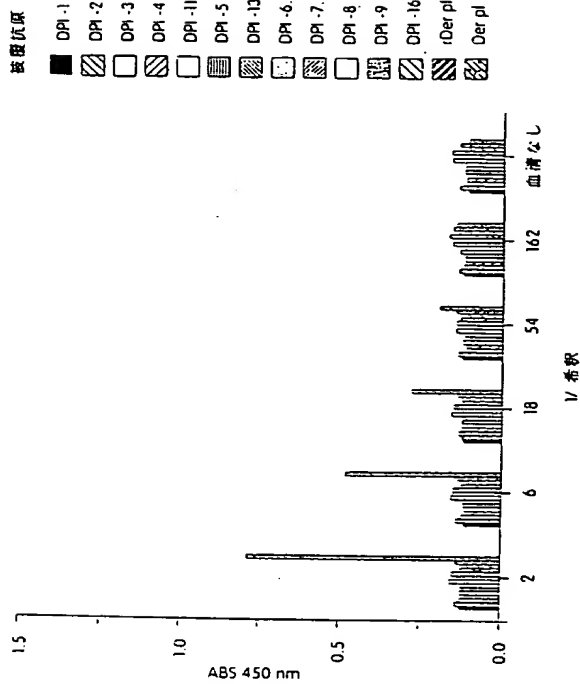


Fig. 19a



Fig. 20b



Fig. 19b

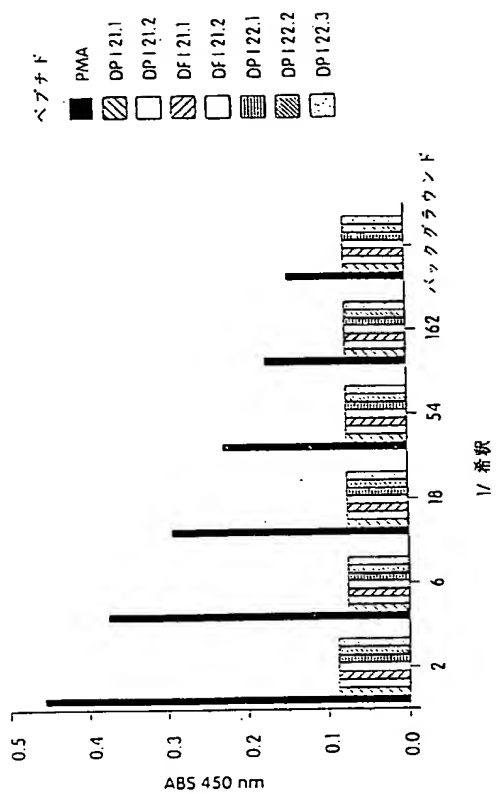


Fig. 21a

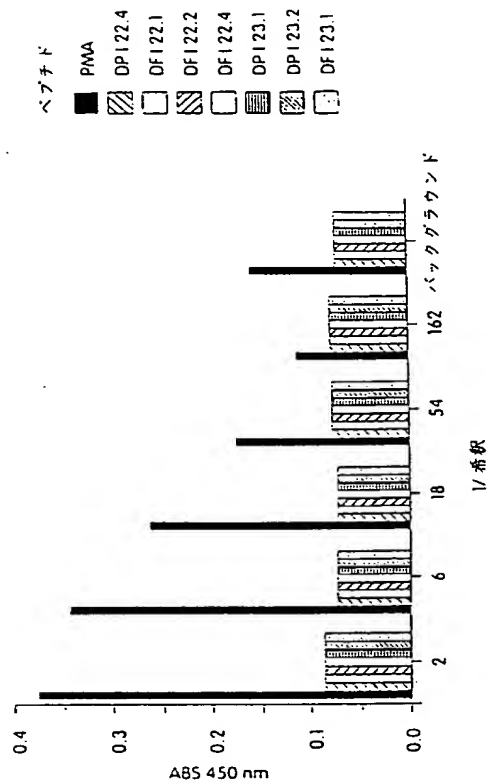


Fig. 21b

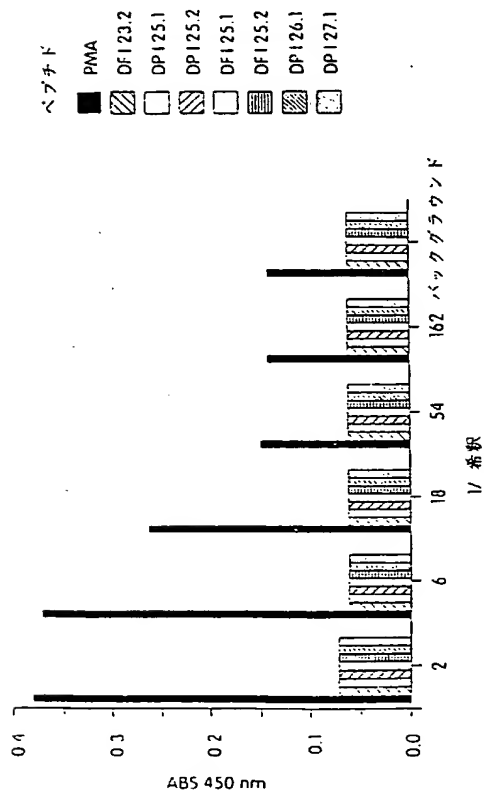


Fig. 21c

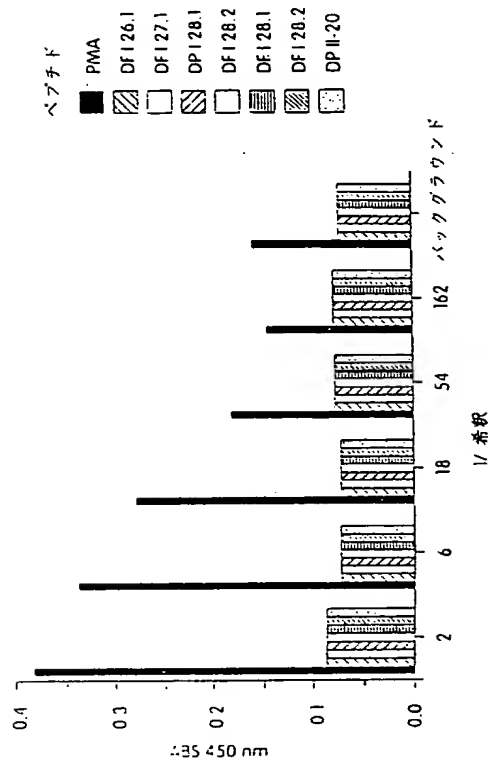


Fig. 21d

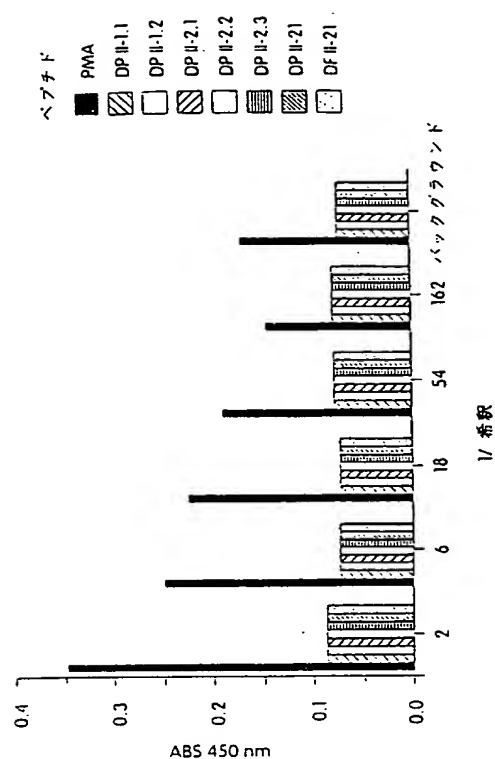


Fig. 21e

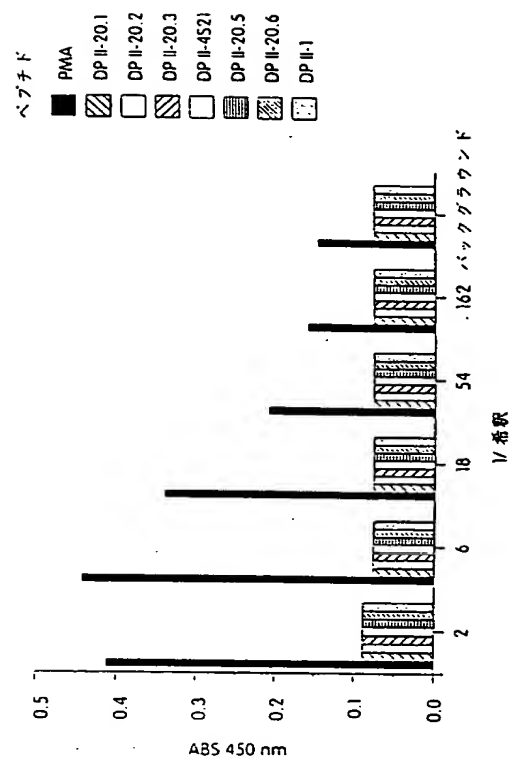


Fig. 21f

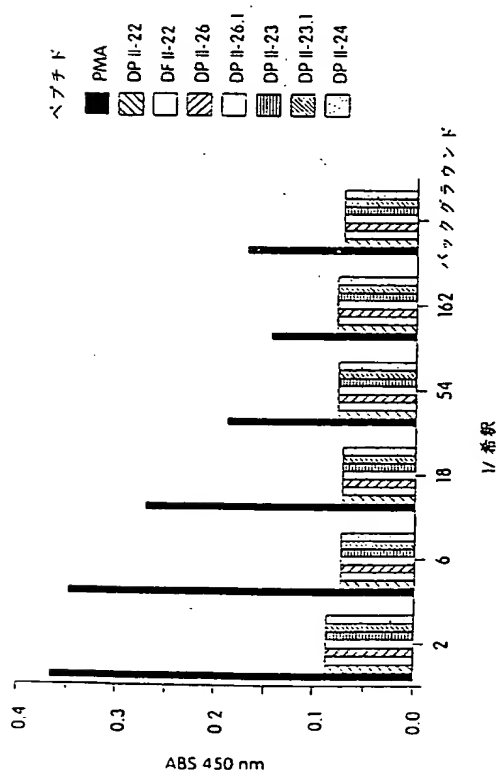


Fig. 21g

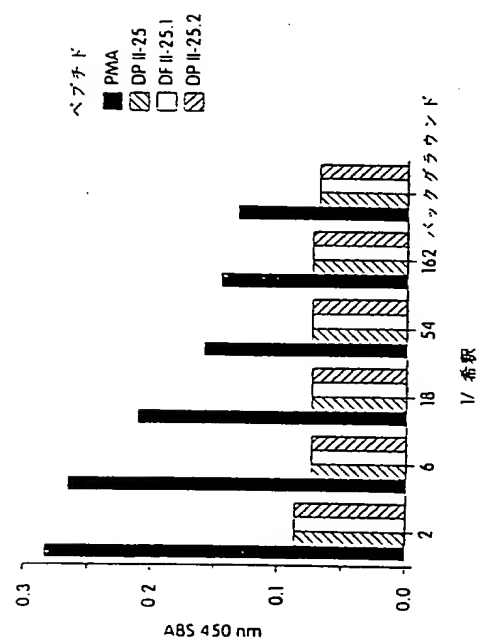


Fig. 21h

Der p I (a)	10	20	30	40	50	60
Der p I (b)	THACSINGNA	PABIDLRQNR	TVTFIRMQGS	CGSCHAFSGV	ARTESAYLAH	RNQSLLDAEQ
Der p I (c)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Der p I (d)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Der p I (a)	70	80	90	100	110	120
Der p I (b)	ELVDCASQHG	CHGDTIPRGI	EYIQHNGVVQ	ESTYRTVARE	QSCRRPNAQR	FGISNYCQIY
Der p I (c)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Der p I (d)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Der p I (a)	130	140	150	160	170	180
Der p I (b)	PNANKIREA	LAQTHSAIV	IIQIKDLDAF	RHYDGRITIQ	RDNQYQPNYH	AVNIVGYSNA
Der p I (c)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Der p I (d)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Der p I (e)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Der p I (a)	190	200	210	220	-----	-----
Der p I (b)	QGVDMYVRN	SWDTNMGDNG	YGYPANIDL	WNIEEYPIYV	IL	-----
Der p I (c)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Der p I (d)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Der p I (e)	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Fig. 22

DPL1	10	20	30	40	50	60
DPL2	DQVDVKDCANNEIKKVVPGCHGSEPCIIHROKPTLEALFDANQNTKAKIEIKASLDGLE	-----	-----	-----	-----	-----
MT 3	-----	-----	-----	-----	-----	-----
MT 5 (1-92)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
MT 18 (1-84)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
MT 16 (1-70)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DPL1	70	80	90	100	110	120
DPL2	IDVPGIDTNACHFVPCPLVKGQQYDIKYTNWPKIAPKSENVVVTVLIGDNGVLACAIATHAKIRD	-----	-----	-----	-----	-----
MT 3	-----	-----	-----	-----	-----	-----
MT 5	-----	-----	-----	-----	-----	-----
MT 18	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Fig. 24

3'-ATTATTGGCATCAAGATTAGACGCATTCCGTCATATGATGGCGGAACAATCATTCAA	10	20	30	40	50	60
I I G I K D L D A F R H Y D G R T I I Q	70	80	90	100	110	120
CGCGATAATGCTTACCAAACTGTTAAAGTCTGGGTGATGATGGTGTGTTGGCCTCTGCT	130	140	150	160	170	180
R D N G Y Q T V K V L G D D G V L A S A	190	200	210	220	230	240
ATTGCTACTCATGCTAAATCCGCGATGTTGGCGCACTGAATCAGCTTATTTGGCCTAC	250	260	270	280	290	300
I A T H A K I R D V A A T E S A Y L A Y	310	320	330	340	350	360
CGTAACAGCTTTTGGTCTTCTGACACAGGAAGTCTGATCAATTTGGAAGCGGTTTC	370	380	390	400	410	420
R N T S L D L S E Q E L V D Q L E A V F	430	440	450	460	470	480
GAAGCCACCAACACACAAAACCGCTAAATTTGAAATCAAGCCTCAATCGATGGTTTA	490	500	510	520	530	540
E A N Q N T K T A K I E I K A S I D G L	550	560	570	580	590	600

Fig. 25

Fig. 23

310 | 320 | 330 | 340 | 350 | 360 |
 GATGGTTTAGAAGTTATTTGGCATCAAGAGTTTAGACGCAATCCGTCATTATGATGGC
 D G L E V I I G I K D L D A F R H Y D G
 370 | 380 | 390 | 400 | 410 | 420 |
 CGAACAAATCAACCGGATATGTTTACCAAGATATCAATGGAAATGCTCCAGCTGAA
 R T I I Q R D N G Y Q S I N G N A P A E
 430 | 440 | 450 | 460 | 470 | 480 |
 ATCGATTTGCGACAAATGCGAACTGTCACTCCCATTCGTATGCAAGTCAAGTCGATGTC
 I D L R Q M R T V T P I R M Q D Q V D V
 490 | 500 | 510 | 520 | 530 | 540 |
 AAAGATTCGCAATCATGAATCAAAAAAGTTTGGTACCAGGATCGCATGGTTTCAGAA
 K D S A N H E I K K V L V P G S H G S E
 CCATATGA-5'
 P - -

Fig. 26 cont.

310 | 320 | 330 | 340 | 350 | 360 |
 GAAGTTCAATACATCCCAACATATGGTGTCTCCAGAAAGCTACTATCGATACGTTGCA
 E V E Y I Q H N G V V Q E S Y R Y V A
 370 | 380 | 390 | 400 | 410 | 420 |
 CGAGAAATCATGCCGACGACCAATATGCCAAGATCAAGTCTGATGTCAGAAATCTGCC
 R E Q S C R R P N A Q D Q V D V K D S A
 430 | 440 | 450 | 460 | 470 | 480 |
 AATCATGAATCAAAAAAGTTTGGTACCAGGATCGCATGGTTCAGAACCAAGATATCAAT
 N H E I K K V L V P G S H G S E P S I N
 490 | 500 | 510 | 520 | 530 | 540 |
 GGAATGCTCCAGCTCAATCGATTTGCGACAAATGCGAACTGTCACTCCCATTCGATG
 G N A P A E I D L R Q M R T V T P I R M
 CAATATGA-3'
 Q - -

Fig. 25 cont.

10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 |
 5'-ACTGTTAAAGTTTGGGTGATGATGGTGTGTTGGCTCTGCTATTTGCTACTCATGCTAAA
 T V K V L G D D G V L A S A I A T H A K
 70 | 80 | 90 | 100 | 110 | 120 |
 ATCCGCGATGTTGCCGCAACTGAATCAGCTTATTTGGCCTACCCTAACACGCTCTTGGAT
 I R D V A A T E S A Y L A Y R N T S L D
 130 | 140 | 150 | 160 | 170 | 180 |
 GTCTACTCCCATTCGTATGCAAGATACATCCACATATGGTGTGTCACCAAGAAAGCTAC
 V T P I R M Q E Y I Q H N G V V Q E S Y
 190 | 200 | 210 | 220 | 230 | 240 |
 TATCGATACGTTGCAGAGAACATATGCGGACGACCAATATGCAAAATTTGGCATC
 Y R Y V A R E Q S C R R P N A Q I I G I
 250 | 260 | 270 | 280 | 290 | 300 |
 AAAGATTTAGCGCATTCGGTCATTTATGATGGCCGAAACATATTCACGCGATATGGT
 K D L D A F R H Y D G R T I I Q R D N G

Fig. 27

10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 |
 5'-ACTGTTAAAGTTTGGGTGATGATGGTGTGTTGGCTCTGCTATTTGCTACTCATGCTAAA
 T V K V L G D D G V L A S A I A T H A K
 70 | 80 | 90 | 100 | 110 | 120 |
 ATCCGCGATGTTGCCGCAACTGAATCAGCTTATTTGGCCTACCCTAACACGCTCTTGGAT
 I R D V A A T E S A Y L A Y R N T S L D
 130 | 140 | 150 | 160 | 170 | 180 |
 CTTTCTGAACAGGAATCTCGTATGATGATATCCAAACATATGGTGTGTCGCAAGAAAGC
 L S E Q E L V D E Y I Q H N G V V Q E S
 190 | 200 | 210 | 220 | 230 | 240 |
 TACTATCGATGTTGGCAGAGAACATATGCGGACGACCAATATGCAACAAATTTGGAA
 Y Y R Y V A R E Q S C R R P N A Q Q L E
 250 | 260 | 270 | 280 | 290 | 300 |
 GCCGTTTTCGAAGCCCAACCAACACAAACGCGCTAAATTTGAATCAACGCTCAATC
 A V P E A N Q N T K T A K I E I K A S I

Fig. 26

エクターの放出を生じない、請求の範囲1の単離されたペプチド。

5. ペプチドを誘導するタンパク質アレルゲンが免疫グロブリンEに結合するより実質的に少ない程度で前記免疫グロブリンEに結合する請求の範囲1の単離されたペプチド。

6. 個体の集団が少なくとも16個体である請求の範囲2の単離されたペプチド。

7. 個体の集団が少なくとも29個体である請求の範囲2の単離されたペプチド。

8. 少なくとも2つのT細胞エпитープを含んでなる請求の範囲1の単離されたペプチド。

9. 家はこりダニ (house dust mite) に対して感受性の個体に投与したとき、個体の中にT細胞アネルギーを誘発するか、あるいは個体におけるT細胞のリンホカイン分泌プロファイルを変更する、請求の範囲1の単離されたペプチド。

10. Der p 1 の少なくとも1つのT細胞エпитープからなる Der p 1 の単離されたペプチドのすべてまたは一部分であって、前記ペプチドは、

- a) DP 1-1 (配列識別番号: 9);
- b) DP 1-2 (配列識別番号: 10);
- c) DP 1-3 (配列識別番号: 11);
- d) DP 1-4 (配列識別番号: 12);
- e) DP 1-11. 1 (配列識別番号: 13);
- f) DP 1-12. 1 (配列識別番号: 14);
- g) DP 1-5 (配列識別番号: 15);

e') DP 1-28. 2 (配列識別番号: 40)

から成る群より選択され、ここで前記ペプチドの前記一部分は、第5図および第13図に示すように、前記ペプチドの平均T細胞刺激指数に等しいか、あるいはそれより大きい平均T細胞刺激指数を有する、Der p 1 の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

11. 少なくとも4.0の平均T細胞刺激指数を有する請求の範囲10の単離されたペプチドの一部分。

12. Der p 1 に対して感受性の個体の相当な百分率において Der p 1 に対して特異的な免疫グロブリンEに結合しないか、あるいは前記免疫グロブリンEへのペプチドまたはその一部分の結合が起こる場合、このような結合は Der p 1 に対して感受性の個体の相当な百分率においてマスト細胞または好塩基性細胞からのメディエーターの放出を生じない、請求の範囲10の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

13. 家はこりダニに対して感受性の個体に投与したとき、家はこりダニのアレルゲンに対する個体のアレルギーの応答を変更する請求の範囲10の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

14. 一部分が少なくとも15アミノ酸残基を含んでなる請求の範囲10の単離されたペプチドの一部分。

15. 請求の範囲10のペプチドのすべてまたは一部分をエンコードする配列を有する単離された核酸、または前記核酸配列の機能的同等体。

16. 請求の範囲10のペプチドのすべてまたは一部分に対して特異的な抗体と免疫学的に交差反応性である単離されたペプチド。

17. 請求の範囲10のペプチドのすべてまたは一部分と反応性のT

- h) 1-13 (配列識別番号: 17);
- i) DP 1-14 (配列識別番号: 18);
- j) DP 1-15 (配列識別番号: 19);
- k) DP 1-6. 1 (配列識別番号: 20);
- l) DP 1-7. 1 (配列識別番号: 21);
- m) DP 1-8 (配列識別番号: 22);
- n) DP 1-9 (配列識別番号: 23);
- o) DP 1-16 (配列識別番号: 24);
- p) DP 1-10 (配列識別番号: 25);
- q) DP 1-17 (配列識別番号: 26);
- r) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27);
- s) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28);
- t) DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29);
- u) DP 1-22. 2 (配列識別番号: 30);
- v) DP 1-22. 3 (配列識別番号: 31);
- w) DP 1-22. 4 (配列識別番号: 32);
- x) DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33);
- y) DP 1-23. 2 (配列識別番号: 34);
- z) DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35);
- a') DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36);
- b') DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);
- c') DP 1-27. 1 (配列識別番号: 38);
- d') DP 1-28. 1 (配列識別番号: 39); およ

び

細胞と免疫学的に交差反応性である単離されたペプチド。

- 18. a) DP 1-1 (配列識別番号: 9);
- b) DP 1-2 (配列識別番号: 10);
- c) DP 1-3 (配列識別番号: 11);
- d) DP 1-4 (配列識別番号: 12);
- e) DP 1-11. 1 (配列識別番号: 13);
- f) DP 1-12. 1 (配列識別番号: 14);
- g) DP 1-5 (配列識別番号: 15);
- h) DP 1-13 (配列識別番号: 17);
- i) DP 1-14 (配列識別番号: 18);
- j) DP 1-15 (配列識別番号: 19);
- k) DP 1-6. 1 (配列識別番号: 20);
- l) DP 1-7. 1 (配列識別番号: 21);
- m) DP 1-8 (配列識別番号: 22);
- n) DP 1-9 (配列識別番号: 23);
- o) DP 1-16 (配列識別番号: 24);
- p) DP 1-10 (配列識別番号: 25);
- q) DP 1-17 (配列識別番号: 26);
- r) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27);
- s) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28);
- t) DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29);
- u) DP 1-22. 2 (配列識別番号: 30);
- v) DP 1-22. 3 (配列識別番号: 31);
- w) DP 1-22. 4 (配列識別番号: 32);

- x) DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33);
- y) DP 1-23. 2 (配列識別番号: 34);
- z) DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35);
- a') DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36);
- b') DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);
- c') DP 1-27. 1 (配列識別番号: 38);
- d') DP 1-28. 1 (配列識別番号: 39);
- e') DP 1-28. 2 (配列識別番号: 40); およ

び

- f') DP 1-5. 1 (配列識別番号: 16)

から成る群より選択されるアミノ酸配列に実質的に相当するアミノ酸配列を有する Der p I の単離されたペプチド。

19. 請求の範囲18のペプチドをエンコードする配列を有する単離された核酸、または前記核酸配列の機能的同等体。

- 20. a) DP 1-1 (配列識別番号: 9);
- b) DP 1-2 (配列識別番号: 10);
- c) DP 1-3 (配列識別番号: 11);
- d) DP 1-4 (配列識別番号: 12);
- e) DP 1-12. 1 (配列識別番号: 14);
- f) DP 1-5 (配列識別番号: 15);
- g) DP 1-6. 1 (配列識別番号: 20);
- h) DP 1-7. 1 (配列識別番号: 21);
- i) DP 1-17 (配列識別番号: 26);
- j) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)

ス (Dermatophagoides) 属のタンパク質アレルギーの少なくとも1つのT細胞エпитープを含んでなり、前記領域がダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属の同一であるか、あるいは異なるタンパク質アレルギーから誘導され、前記領域の各々が、

- a) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27);
- b) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28);
- c) DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29);
- d) DP 1-22. 2 (配列識別番号: 30);
- e) DP 1-22. 3 (配列識別番号: 31);
- f) DP 1-22. 4 (配列識別番号: 32);
- g) DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33);
- h) DP 1-23. 2 (配列識別番号: 34);
- i) DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35);
- j) DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36);
- k) DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);
- l) DP 1-27. 1 (配列識別番号: 38);
- m) DP 1-28. 1 (配列識別番号: 39);
- n) DP 1-28. 2 (配列識別番号: 40);
- o) DP 1-1 (配列識別番号: 9);
- p) DF 1-1 (配列識別番号: 72);
- q) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90);
- r) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91);
- s) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92);
- t) DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93);

- k) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28);
- l) DP 1-23. 2 (配列識別番号: 34);
- m) DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);
- n) DP 1-27. 1 (配列識別番号: 38);
- o) DP 1-28. 1 (配列識別番号: 39);

および

- p) DP 1-28. 2 (配列識別番号: 40)

から成る群より選択される請求の範囲18に単離されたペプチド。

21. 請求の範囲10の修飾されたペプチドまたは修飾された一部分。

22. 請求の範囲18の修飾されたペプチド。

23. 第28図に示す DP 1-23. 1. 1、DP 1-23. 1. 2、DP 1-23. 1. 4 から成る群より選択される請求の範囲18の修飾されたペプチド。

24. Der p I に対して感受性の個体の相当な百分率において Der p I に対して特異的な免疫グロブリンEに結合しないか、あるいは前記免疫グロブリンEへのペプチドまたはその一部分の結合が起こる場合、このような結合は Der p I に対して感受性の個体の相当な百分率においてマスト細胞または好塩基性細胞からのメディエーターの放出を生じない、請求の範囲21の修飾されたペプチドまたは修飾された一部分。

25. 家ほこりダニに対して感受性の個体に投与したとき、家ほこりダニのアレルゲンに対する個体のアレルギーの応答を変更する請求の範囲21の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

26. 少なくとも2つの領域からなり、各領域がダーマトファゴイデ

- u) DF 1-22. 4 (配列識別番号: 94);
- v) DF 1-23. 1 (配列識別番号: 95);
- w) DF 1-23. 2 (配列識別番号: 96);
- x) DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97);
- y) DF 1-25. 2 (配列識別番号: 98);
- z) DF 1-26. 1 (配列識別番号: 99);
- a') DF 1-27. 1 (配列識別番号: 100);
- b') DF 1-28. 1 (配列識別番号: 101);
- c') DF 1-28. 2 (配列識別番号: 102);
- d') DP 11-20 (配列識別番号: 50);
- e') DP 11-20. 1 (配列識別番号: 51);
- f') DP 11-20. 2 (配列識別番号: 52);
- g') DP 11-20. 3 (配列識別番号: 53);
- h') DP 11-20. 4 (配列識別番号: 54);
- i') DP 11-20. 5 (配列識別番号: 55);
- j') DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56);
- k') DP 11-1 (配列識別番号: 41);
- l') DP 11-1. 1 (配列識別番号: 57);
- m') DP 11-1. 2 (配列識別番号: 58);
- n') DP 11-2. 1 (配列識別番号: 59);
- o') DP 11-2. 2 (配列識別番号: 60);
- p') DP 11-2. 3 (配列識別番号: 61);
- q') DP 11-21 (配列識別番号: 62);
- r') DP 11-22 (配列識別番号: 63);

- s') DP 11-26 (配列識別番号: 64);
- t') DP 11-26. 1 (配列識別番号: 65);
- u') DP 11-23 (配列識別番号: 66);
- v') DP 11-23. 1 (配列識別番号: 67);
- w') DP 11-24 (配列識別番号: 68);
- x') DP 11-25 (配列識別番号: 69);
- y') DP 11-25. 1 (配列識別番号: 70);
- z') DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71);
- a") DF 11-1 (配列識別番号: 103);
- b") DF 11-2 (配列識別番号: 104);
- c") DF 11-13. 1 (配列識別番号: 105);
- d") DF 11-3. 1 (配列識別番号: 106);
- e") DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107);
- f") DF 11-4. 3 (配列識別番号: 108);
- g") DF 11-15 (配列識別番号: 109);
- h") DF 11-16 (配列識別番号: 110);
- i") DF 11-17 (配列識別番号: 111);
- j") DF 11-18 (配列識別番号: 112);
- k") DF 11-19 (配列識別番号: 113);
- l") DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114);
- m") DF 11-21 (配列識別番号: 115); およ

び

- n") DF 11-22 (配列識別番号: 116);

から成る群より選択されるアミノ酸配列のすべてまたは一部分を含んで

- w) DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107);
- x) DF 11-15 (配列識別番号: 109);
- y) DF 11-17 (配列識別番号: 111);
- z) DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114);
- a') DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93); およ

び

- b') DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56)

から成る群より選択されるアミノ酸配列を含んでなる請求の範囲26の
単離されたペプチド。

28. 前記領域が、すべてが第3図および第4図に示すような、

- a) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 27);
- b) DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33);
- c) DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);
- d) DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56);
- e) DP 11-22 (配列識別番号: 63);
- f) DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71); およ

び

- g) DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93)

から成る群より選択されるアミノ酸配列のすべてまたは一部分を含んで
なる請求の範囲26の単離されたペプチド。

29. 前記領域が、すべてが第3図および第4図に示すような、

- a) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 27);
- b) DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33);
- c) DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);

なる、単離されたペプチド。

27. 前記領域が、

- a) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27);
- b) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28);
- c) DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29);
- d) DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33);
- e) DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36);
- f) DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);
- g) DP 1-28. 1 (配列識別番号: 39);
- h) DP 1-1 (配列識別番号: 9);
- i) DF 1-1 (配列識別番号: 72);
- j) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90);
- k) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92);
- l) DF 1-23. 1 (配列識別番号: 95);
- m) DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97);
- n) DP 11-1 (配列識別番号: 41);
- o) DP 11-1. 2 (配列識別番号: 58);
- p) DP 11-2. 0 (配列識別番号: 56);
- q) DP 11-20. 3 (配列識別番号: 53);
- r) DP 11-21 (配列識別番号: 62);
- s) DP 11-22 (配列識別番号: 63);
- t) DP 11-25 (配列識別番号: 69);
- u) DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71);
- v) DF 11-2 (配列識別番号: 104);

- d) DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56);
- e) DP 11-22 (配列識別番号: 63);
- f) DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71); およ

び

- g) DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93)

から成る群より選択されるアミノ酸配列を含んでなる請求の範囲26の
単離されたペプチド。

30. 前記ペプチドが、

- a) DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29) および
DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35);
- b) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27) および
DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36);
- c) DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29) および
DP 1-1 (配列識別番号: 9);
- d) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP
1-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP 1-
25. 2 (配列識別番号: 36);
- e) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28)、DP
1-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP 1-
23. 1 (配列識別番号: 39);
- f) DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-2
2. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP 1-23.
1 (配列識別番号: 33);
- g) DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-2

2. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP 1-25.
2 (配列識別番号: 36) ;
h) DP 1-21. 1 (配列識別 号: 27)、DP
1-22. 1 (配列識別番号: 29)、DP 1-23.
1 (配列識別番号: 33)、およびDP 1-25. 2 (配
列識別 号: 36) ;
i) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 28)、DP
1-22. 1 (配列識別番号: 29)、およびDP 1
-25. 2 (配列識別番号: 36) ;
j) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 27)、DP
1-22. 1 (配列識別番号: 29)、DP 1-25.
2 (配列識別番号: 36)、およびDP 1-26. 1 (配
列識別番号: 37) ;
k) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91) および
DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92) ;
l) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90)、DF
1-22. 1 (配列識別番号: 92)、およびDF 1
-25. 1 (配列識別番号: 97) ;
m) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91)、DF
1-22. 1 (配列識別番号: 92)、およびDF 1
-25. 1 (配列識別番号: 97) ;
n) DF 1-1 (配列識別番号: 72) およびDF
1-22. 1 (配列識別番号: 92) ;
o) DF 1-1 (配列識別番号: 72)、DF 1-

11-25. 2 (配列識別番号: 71)、およびDP 1
-21. 1 (配列識別番号: 27) およびDP 1-22.
1 (配列識別番号: 29) ;
x) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP
11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 11-2
0. 6 (配列識別番号: 56)、DP 1-22. 1 (配
列識別番号: 29)、DP 1-21. 1 (配列識別番号
: 27)、およびDP 1-23. 1 (配列識別番号: 3
3) ;
y) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP
11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 11-2
0. 6 (配列識別番号: 56)、DP 1-21. 1 (配
列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号
: 29)、およびDP 1-25. 2 (配列識別番号: 3
6) ;
z) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP
11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 1-21.
1 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識
別番号: 29)、およびDP 1-25. 2 (配列識別番
号: 36) ;
a') DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP
11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 1-2
1. 1 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配
列識別番号: 29)、およびDP 1-23. 1 (配列識

22. 1 (配列識別番号: 92)、およびDF 1-25.
1 (配列識別番号: 97) ;
p) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、およ
びDF 1-25. 1 (配列識別番号: 35) ;
q) DF 1-21. 1 (配列識別 号: 90)、DF
1-22. 1 (配列識別番号: 92)、およびDF 1
-23. 1 (配列識別 号: 95) ;
r) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、およ
びDF 1-22. 1 (配列識別番号: 92) ;
s) DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-2
3. 1 (配列識別番号: 33)、DP 1-25. 1 (配
列識別番号: 35)、およびDF 1-1 (配列識別番号
: 72) ;
t) DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-2
5. 1 (配列識別番号: 35)、DP 1-23. 1 (配
列識別番号: 33)、およびDF 1-21. 2 (配列識
別番号: 91) ;
u) DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-2
5. 1 (配列識別番号: 35)、DP 1-23. 1 (配
列識別番号: 33)、およびDF 1-21. 1 (配列識
別番号: 90) ;
v) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、および
DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71) ;
w) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP

別番号: 33) ;
b') DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP
11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 1-1
(配列識別番号: 9)、およびDP 1-22. 1 (配列
識別番号: 29) ;
c') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107) お
よびDF 11-2 (配列識別番号: 104) ;
d') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107) お
よびDF 11-19. 1 (配列識別番号: 114) ;
e') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、
DF 11-2 (配列識別番号: 104)、およびDF
11-19. 1 (配列識別番号: 114) ;
f') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、
DF 11-2 (配列識別番号: 104)、およびDF
11-9 (配列識別番号: 86) ;
g') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、
およびDF 1-21. 1 (配列識別番号: 90) ;
h') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、
DP 11-22 (配列識別番号: 63)、およびDP
11-25. 2 (配列識別番号: 71) ; および
i') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、
DF 11-2 (配列識別番号: 104)、およびDP
11-22 (配列識別番号: 63)

から成る群より選択される領域の組み合わせを含んでなる、請求の範囲

26の単離されたペプチド。

31. 前記ペプチドが、次の領域の組み合わせ：DP 1-21. 2 (配列識別番号：27)、DP 1-23. 1 (配列識別番号：33)、DP 1-26. 1 (配列識別番号：37)、DP 1-20. 6 (配列識別番号：56)、DP 1-22 (配列識別番号：63)、DP 1-25. 2 (配列識別番号：71)、およびDF 1- (配列識別番号：93)を含んでなる、請求の範囲26の単離されたペプチド。

32. 請求の範囲28のペプチドのすべてまたは一部分をエンコードする単離された核酸、または前記核酸配列の機能的同等体。

33. 請求の範囲32の核酸で形質転換された宿主細胞の中で生産された単離されたペプチド。

34. 前記ペプチドがアミノ酸配列の特異的な順次の配置を有し、前記アミノ酸配列の配置が、

- a) それぞれ、第25図に示すような、DP 1-26. 1、DP 1-25. 2、DF 1-22、DP 1-20. 6およびDP 1-21. 1；
- b) それぞれ、第26図に示すような、DP 1-25. 2、DF 1-22. 2、DP 1-23. 1、DP 1-22、DP 1-22. 2およびDP 1-20. 6；ならびに
- c) それぞれ、第27図に示すような、DP 1-25. 2、DP 1-21. 1、DP 1-22、DP 1-20. 6およびDF 1-22. 2；

から成る群より選択される、請求の範囲26の単離されたペプチド。

35. 前記領域が、

- y) DF 1-25. 2 (配列識別番号：98)；
- z) DF 1-26. 1 (配列識別番号：99)；
- a') DF 1-27. 1 (配列識別番号：100)；
- b') DF 1-28. 1 (配列識別番号：101)；
- c') DF 1-28. 2 (配列識別番号：102)；
- d') DP 1-20 (配列識別番号：50)；
- e') DP 1-20. 1 (配列識別番号：51)；
- f') DP 1-20. 2 (配列識別番号：52)；
- g') DP 1-20. 3 (配列識別番号：53)；
- h') DP 1-20. 4 (配列識別番号：54)；
- i') DP 1-20. 5 (配列識別番号：55)；
- j') DP 1-20. 6 (配列識別番号：56)；
- k') DP 1-1 (配列識別番号：41)；
- l') DP 1-1. 1 (配列識別番号：57)；
- m') DP 1-1. 2 (配列識別番号：58)；
- n') DP 1-2. 1 (配列識別番号：59)；
- o') DP 1-2. 2 (配列識別番号：60)；
- p') DP 1-2. 3 (配列識別番号：61)；
- q') DP 1-21 (配列識別番号：62)；
- r') DP 1-22 (配列識別番号：63)；
- s') DP 1-26 (配列識別番号：64)；
- t') DP 1-26. 1 (配列識別番号：65)；
- u') DP 1-23 (配列識別番号：66)；
- v') DP 1-23. 1 (配列識別番号：67)；

- a) DP 1-21. 1 (配列識別番号：27)；
- b) DP 1-21. 2 (配列識別番号：28)；
- c) DP 1-22. 1 (配列識別番号：29)；
- d) DP 1-22. 2 (配列識別番号：30)；
- e) DP 1-22. 3 (配列識別番号：31)；
- f) DP 1-22. 4 (配列識別番号：32)；
- g) DP 1-23. 1 (配列識別番号：33)；
- h) DP 1-23. 2 (配列識別番号：34)；
- i) DP 1-25. 1 (配列識別番号：35)；
- j) DP 1-25. 2 (配列識別番号：36)；
- k) DP 1-26. 1 (配列識別番号：37)；
- l) DP 1-27. 1 (配列識別番号：38)；
- m) DP 1-28. 1 (配列識別番号：39)；
- n) DP 1-28. 2 (配列識別番号：40)；
- o) DP 1-1 (配列識別番号：9)；
- p) DF 1-1 (配列識別番号：72)；
- q) DF 1-21. 1 (配列識別番号：90)；
- r) DF 1-21. 2 (配列識別番号：91)；
- s) DF 1-22. 1 (配列識別番号：92)；
- t) DF 1-22. 2 (配列識別番号：93)；
- u) DF 1-22. 4 (配列識別番号：94)；
- v) DF 1-23. 1 (配列識別番号：95)；
- w) DF 1-23. 2 (配列識別番号：96)；
- x) DF 1-25. 1 (配列識別番号：97)；

- w') DP 1-24 (配列識別番号：68)；
- x') DP 1-25 (配列識別番号：69)；
- y') DP 1-25. 1 (配列識別番号：70)；
- z') DP 1-25. 2 (配列識別番号：71)；
- a'') DF 1-1 (配列識別番号：103)；
- b'') DF 1-2 (配列識別番号：104)；
- c'') DF 1-13. 1 (配列識別番号：105)；
- d'') DF 1-3. 1 (配列識別番号：106)；
- e'') DF 1-4. 5 (配列識別番号：107)；
- f'') DF 1-4. 3 (配列識別番号：108)；
- g'') DF 1-15 (配列識別番号：109)；
- h'') DF 1-16 (配列識別番号：110)；
- i'') DF 1-17 (配列識別番号：111)；
- j'') DF 1-18 (配列識別番号：112)；
- k'') DF 1-19 (配列識別番号：113)；
- l'') DF 1-19. 1 (配列識別番号：114)；
- m'') DF 1-21 (配列識別番号：115)；および

び

- n'') DF 1-22 (配列識別番号：116)

から成る群より選択されるアミノ酸配列を含んでなる、請求の範囲26の単離されたペプチド。

36. 請求の範囲26のペプチドのすべてまたは一部分をエンコードする配列を有する単離された核酸、または前記核酸配列の機能的同等体。

37. 請求の範囲36の核酸で形質転換された宿主細胞において生産

された単離されたペプチド。

38. ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属のタンパク質アレルゲンの単離されたペプチドのすべてまたは一部分であって、前記ペプチドまたはその一部分が前記タンパク質アレルゲンの少なくとも1つのT細胞エпитープを含んでなり、前記ペプチドが式 X-Y-Z_nを有し、ここでYは、

- a) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90);
- b) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91);
- c) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92);
- d) DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93);
- e) DF 1-22. 4 (配列識別番号: 94);
- f) DF 1-23. 1 (配列識別番号: 95);
- g) DF 1-23. 2 (配列識別番号: 96);
- h) DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97);
- i) DF 1-25. 2 (配列識別番号: 98);
- j) DF 1-26. 1 (配列識別番号: 99);
- k) DF 1-27. 1 (配列識別番号: 100);
- l) DF 1-28. 1 (配列識別番号: 101);
- m) DF 1-28. 2 (配列識別番号: 102);
- n) DF 1-1 (配列識別番号: 72);
- o) DP 11-20 (配列識別番号: 50);
- p) DP 11-20. 1 (配列識別番号: 51);
- q) DP 11-20. 2 (配列識別番号: 52);
- r) DP 11-20. 3 (配列識別番号: 53);

- q') DF 11-4. 3 (配列識別番号: 108);
- r') DF 11-15 (配列識別番号: 109);
- s') DF 11-16 (配列識別番号: 110);
- t') DF 11-17 (配列識別番号: 111);
- u') DF 11-18 (配列識別番号: 112);
- v') DF 11-19 (配列識別番号: 113);
- w') DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114);
- x') DF 11-21 (配列識別番号: 115); およ

び

- y') DF 11-22 (配列識別番号: 116)

から成る群より選択されるアミノ酸配列であり、Xは前記タンパク質アレルゲンのアミノ酸配列の中のYのアミノ末端に隣接するアミノ酸残基であり、Z_nは前記タンパク質アレルゲンのアミノ酸配列の中のYのカルボキシ末端に隣接するアミノ酸残基であり、nは0~30であり、そしてmは0~30である、ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属のタンパク質アレルゲンの単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

39. n=0でかつm=0である請求の範囲38の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

40. 前記一部分が少なくとも15のアミノ酸残基を含んでなる請求の範囲38の単離されたペプチドの一部分。

41. 前記ペプチドが45までのアミノ酸を含んでなる請求の範囲38の単離されたペプチド。

42. ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*)

- s) DP 11-20. 4 (配列識別番号: 54);
- t) DP 11-20. 5 (配列識別番号: 55);
- u) DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56);
- v) DP 11-1 (配列識別番号: 41);
- w) DP 11-1. 1 (配列識別番号: 57);
- x) DP 11-1. 2 (配列識別番号: 58);
- y) DP 11-2. 1 (配列識別番号: 59);
- z) DP 11-2. 2 (配列識別番号: 60);
- a') DP 11-2. 3 (配列識別番号: 61);
- b') DP 11-21 (配列識別番号: 62);
- c') DP 11-22 (配列識別番号: 63);
- d') DP 11-26 (配列識別番号: 64);
- e') DP 11-26. 1 (配列識別番号: 65);
- f') DP 11-23 (配列識別番号: 66);
- g') DP 11-23. 1 (配列識別番号: 67);
- h') DP 11-24 (配列識別番号: 68);
- i') DP 11-25 (配列識別番号: 69);
- j') DP 11-25. 1 (配列識別番号: 70);
- k') DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71);
- l') DF 11-1 (配列識別番号: 103);
- m') DF 11-2 (配列識別番号: 104);
- n') DF 11-13. 1 (配列識別番号: 105);
- o') DF 11-3. 1 (配列識別番号: 106);
- p') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107);

属のタンパク質アレルゲンに対して感受性の個体の相当な百分率において前記タンパク質アレルゲンに対して特異的な免疫グロブリンEに結合しないか、あるいは前記免疫グロブリンEへの前記ペプチドまたはその一部分の結合が起こる場合、このような結合は前記タンパク質アレルゲンに対して感受性の個体の相当な百分率においてマスト細胞または好塩基性細胞からのメディエーターの放出を生じない、請求の範囲38の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

43. 前記ペプチドから誘導されたタンパク質が免疫グロブリンEに結合するより実質的に少ない程度で免疫グロブリンEに結合する請求の範囲38の単離されたペプチド。

44. ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属のタンパク質アレルゲンの単離されたペプチドのすべてまたは一部分であって、前記ペプチドまたはその一部分が前記タンパク質アレルゲンの少なくとも1つのT細胞エпитープを含んでなり、前記ペプチドが、

- a) DP 1-1 (配列識別番号: 72);
- b) DF 1-2. 1 (配列識別番号: 73);
- c) DF 1-3 (配列識別番号: 74);
- d) DF 1-4 (配列識別番号: 75);
- e) DF 1-11 (配列識別番号: 76);
- f) DF 1-12 (配列識別番号: 77);
- g) DF 1-5 (配列識別番号: 78);
- h) DF 1-13 (配列識別番号: 79);
- i) DF 1-14 (配列識別番号: 80);
- j) DF 1-15 (配列識別番号: 81);

k) DF 1-6 (配列識別 号: 82);
 l) DF 1-7 (配列識別番号: 83);
 m) DF 1-8. 1 (配列識別番号: 84);
 n) DF 1-8 (配列識別番号: 85);
 o) DF 1-9 (配列識別 号: 86);
 p) DF 1-16 (配列識別 号: 87);
 q) DF 1-10 (配列識別番号: 88);
 r) DF 1-17 (配列識別番号: 89);
 s) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90);
 t) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91);
 u) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92);
 v) DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93);
 w) DF 1-22. 4 (配列識別番号: 94);
 x) DF 1-23. 1 (配列識別番号: 95);
 y) DF 1-23. 2 (配列識別番号: 96);
 z) DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97);
 a') DF 1-25. 2 (配列識別番号: 98);
 b') DF 1-26. 1 (配列識別番号: 99);
 c') DF 1-27. 1 (配列識別番号: 100);
 d') DF 1-28. 1 (配列識別番号: 101);
 e') DF 1-28. 2 (配列識別番号: 102);
 f') DP 11-20 (配列識別番号: 50);
 g') DP 11-20. 1 (配列識別番号: 51);
 h') DP 11-20. 2 (配列識別番号: 52);

h") DP 11-24 (配列識別番号: 68);
 i") DP 11-25 (配列識別番号: 69);
 j") DP 11-25. 1 (配列識別番号: 70);
 k") DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71);
 l") DF 11-1 (配列識別番号: 103);
 m") DF 11-2 (配列識別番号: 104);
 n") DF 11-13. 1 (配列識別番号: 105);
 o") DF 11-3. 1 (配列識別番号: 106);
 p") DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107);
 q") DF 11-4. 3 (配列識別番号: 108);
 r") DF 11-15 (配列識別番号: 109);
 s") DF 11-16 (配列識別番号: 110);
 t") DF 11-17 (配列識別番号: 111);
 u") DF 11-18 (配列識別番号: 112);
 v") DF 11-19 (配列識別番号: 113);
 w") DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114);
 x") DF 11-21 (配列識別番号: 115); およ

び

y") DF 11-22 (配列識別番号: 116)

から成る群より選択されるアミノ酸配列を含んでなる、ダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属のタンパク質アレルゲンの単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

45. 第15a図および第16a図に示すように、前記ペプチドの平均T細胞刺激指数に等しいか、あるいはそれより大きい平均T細胞刺激

i') DP 11-20. 3 (配列識別番号: 53);
 j') DP 11-20. 4 (配列識別 号: 54);
 k') DP 11-20. 5 (配列識別番号: 55);
 l') DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56);
 m') DP 11-1 (配列識別番号: 41);
 o') DP 11-2 (配列識別 号: 42);
 p') DP 11-3. 1 (配列識別番号: 43);
 q') DP 11-4 (配列識別番号: 44);
 r') DP 11-5 (配列識別番号: 45);
 s') DP 11-6 (配列識別番号: 46);
 t') DP 11-7 (配列識別番号: 47);
 u') DP 11-8 (配列識別番号: 48);
 v') DP 11-9 (配列識別番号: 49);
 w') DP 11-1. 1 (配列識別番号: 57);
 x') DP 11-1. 2 (配列識別番号: 58);
 y') DP 11-2. 1 (配列識別番号: 59);
 z') DP 11-2. 2 (配列識別番号: 60);
 a") DP 11-2. 3 (配列識別番号: 61);
 b") DP 11-21 (配列識別番号: 62);
 c") DP 11-22 (配列識別番号: 63);
 d") DP 11-26 (配列識別番号: 64);
 e") DP 11-26. 1 (配列識別番号: 65);
 f") DP 11-23 (配列識別番号: 66);
 g") DP 11-23. 1 (配列識別番号: 67);

指数を有する請求の範囲44の単離されたペプチドの一部分。

46. 前記一部分が少なくとも15のアミノ酸残基を含んでなる請求の範囲44の単離されたペプチドの一部分。

47. 前記ペプチドが45までのアミノ酸を含んでなる請求の範囲44の単離されたペプチド。

48. 最小の免疫グロブリンE刺激活性を有する請求の範囲44の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

49. ダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属のタンパク質アレルゲンに対して感受性の個体の相当な百分率において前記タンパク質アレルゲンに対して特異的な免疫グロブリンEに結合しないか、あるいは前記免疫グロブリンEへの前記ペプチドまたはその一部分の結合が起こる場合、このような結合は前記タンパク質アレルゲンに対して感受性の個体の相当な百分率においてマスト細胞または好塩基性細胞からのメディエーターの放出を生じない、請求の範囲44の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

50. 前記ペプチドが誘導されたタンパク質アレルゲンが免疫グロブリンEに結合するより実質的に少ない程度で前記免疫グロブリンEに結合する請求の範囲44の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

51. 家ほこりダニに対して感受性の個体に投与したとき、家ほこりダニのアレルゲンに対する個体のアレルギーの応答を変更する請求の範囲44の単離されたペプチドのすべてまたは一部分。

52. 請求の範囲44のペプチドのすべてまたは一部分をエンコードする配列を有する単離された核酸、または前記核酸配列の機能的同等体。

53. 請求の範囲44のペプチドのすべてまたは一部分に対して特異

的な抗体と免疫学的に交差反応性である単離されたペプチド。

54. 請求の範囲44のペプチドのすべてまたは一部分と反応性のT細胞と免疫学的に交差反応性である単離されたペプチド。

55. ダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属のタンパク質アレルゲンの単離されたペプチドであって、前記ペプチドは、

- a) DF 1-1 (配列識別番号: 72);
- b) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90);
- c) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92);
- d) DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97);
- e) DF 1-23. 1 (配列識別番号: 95);
- f) DF 1-9 (配列識別番号: 86);
- g) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91);
- h) DP 11-1 (配列識別番号: 41);
- i) DP 11-1. 2 (配列識別番号: 58);
- j) DP 11-22 (配列識別番号: 63);
- k) DP 11-25. 1 (配列識別番号: 70);
- l) DP 11-21 (配列識別番号: 62);
- m) DP 11-25 (配列識別番号: 69);
- n) DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56);
- o) DP 11-20 (配列識別番号: 50);
- p) DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107);
- q) DF 11-2 (配列識別番号: 104);
- r) DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114);

60. 家ほこりダニに対して感受性の個体に投与したとき、家ほこりダニのアレルゲンに対する個体のアレルギーの応答を変更する請求の範囲56ペプチドの修飾されたペプチドまたは修飾された一部分。

61. ダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属のタンパク質アレルゲンの単離されたペプチドであって、前記ペプチドは、

- a) DF 1-1 (配列識別番号: 72);
- b) DF 1-2. 1 (配列識別番号: 73);
- c) DF 1-3 (配列識別番号: 74);
- d) DF 1-4 (配列識別番号: 75);
- e) DF 1-11 (配列識別番号: 76);
- f) DF 1-12 (配列識別番号: 77);
- g) DF 1-5 (配列識別番号: 78);
- h) DF 1-13 (配列識別番号: 79);
- i) DF 1-14 (配列識別番号: 80);
- j) DF 1-15 (配列識別番号: 81);
- k) DF 1-6 (配列識別番号: 82);
- l) DF 1-7 (配列識別番号: 83);
- m) DF 1-8. 1 (配列識別番号: 84);
- n) DF 1-8 (配列識別番号: 85);
- o) DF 1-9 (配列識別番号: 86);
- p) DF 1-16 (配列識別番号: 87);
- q) DF 1-10 (配列識別番号: 88);
- r) DF 1-17 (配列識別番号: 89);

s) DF 11-17 (配列識別番号: 111);

t) DF 11-15 (配列識別番号: 109);

u) DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71); およ

び

v) DF 1-22. 2 (配列識別番号: 92)

から成る群より選択される、ダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属のタンパク質アレルゲンの単離されたペプチド。

56. 請求の範囲44のペプチドの修飾されたペプチドまたは修飾された部分。

57. 第28図に示すようなDP 11-22. 1およびDP 11-22. 2から成るペプチドの群から選択される請求の範囲56のペプチドの修飾されたペプチドまたは修飾された部分。

58. ダーマトファゴイデス (Dermatophagoides) 属のタンパク質アレルゲンに対して感受性の個体の相当な百分率において前記タンパク質アレルゲンに対して特異的な免疫グロブリンEに結合しないか、あるいは前記免疫グロブリンEへの前記ペプチドまたはその一部分の結合が起こる場合、このような結合は前記タンパク質アレルゲンに対して感受性の個体の相当な百分率においてマスト細胞または好塩基性細胞からのメディエーターの放出を生じない、請求の範囲56のペプチドの修飾されたペプチドまたは修飾された一部分。

59. 前記ペプチドが誘導されたタンパク質アレルゲンが免疫グロブリンEに結合するより実質的に少ない程度で前記免疫グロブリンEに結合する請求の範囲56ペプチドの修飾されたペプチドまたは修飾された一部分。

s) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90);

t) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91);

u) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92);

v) DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93);

w) DF 1-22. 4 (配列識別番号: 94);

x) DF 1-23. 1 (配列識別番号: 95);

y) DF 1-23. 2 (配列識別番号: 96);

z) DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97);

a') DF 1-25. 2 (配列識別番号: 98);

b') DF 1-26. 1 (配列識別番号: 99);

c') DF 1-27. 1 (配列識別番号: 100);

d') DF 1-28. 1 (配列識別番号: 101);

e') DF 1-28. 2 (配列識別番号: 102);

f') DP 11-20 (配列識別番号: 50);

g') DP 11-20. 1 (配列識別番号: 51);

h') DP 11-20. 2 (配列識別番号: 52);

i') DP 11-20. 3 (配列識別番号: 53);

j') DP 11-20. 4 (配列識別番号: 54);

k') DP 11-20. 5 (配列識別番号: 55);

l') DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56);

m') DP 11-1 (配列識別番号: 41);

o') DP 11-2 (配列識別番号: 42);

p') DP 11-3. 1 (配列識別番号: 43);

q') DP 11-4 (配列識別番号: 44);

r') DP 11-5 (配列識別番号: 45);
 s') DP 11-6 (配列識別番号: 46);
 t') DP 11-7 (配列識別番号: 47);
 u') DP 11-8 (配列識別番号: 48);
 v') DP 11-9 (配列識別番号: 49);
 w') DP 11-1. 1 (配列識別番号: 57);
 x') DP 11-1. 2 (配列識別番号: 58);
 y') DP 11-2. 1 (配列識別番号: 59);
 z') DP 11-2. 2 (配列識別番号: 60);
 a") DP 11-2. 3 (配列識別番号: 61);
 b") DP 11-21 (配列識別番号: 62);
 c") DP 11-22 (配列識別番号: 63);
 d") DP 11-26 (配列識別番号: 64);
 e") DP 11-26. 1 (配列識別番号: 65);
 f") DP 11-23 (配列識別番号: 66);
 g") DP 11-23. 1 (配列識別番号: 67);
 h") DP 11-24 (配列識別番号: 68);
 i") DP 11-25 (配列識別番号: 69);
 j") DP 11-25. 1 (配列識別番号: 70);
 k") DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71);
 l") DF 11-1 (配列識別番号: 103);
 m") DF 11-2 (配列識別番号: 104);
 n") DF 11-13. 1 (配列識別番号: 105);

o") DF 11-3. 1 (配列識別番号: 106);
 p") DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107);
 q") DF 11-4. 3 (配列識別番号: 108);
 r") DF 11-15 (配列識別番号: 109);
 s") DF 11-16 (配列識別番号: 110);
 t") DF 11-17 (配列識別番号: 111);
 u") DF 11-18 (配列識別番号: 112);
 v") DF 11-19 (配列識別番号: 113);
 w") DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114);
 x") DF 11-21 (配列識別番号: 115); およ

び

y") DF 11-22 (配列識別番号: 116)

から成る群より選択される、ダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属のタンパク質アレルゲンの単離されたペプチド。

62. 請求の範囲1の少なくとも1種の単離されたペプチドおよび製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる治療用組成物。

63. 治療的に有効量の請求の範囲62の組成物を個体に投与することからなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

64. 治療的に有効量の請求の範囲62の少なくとも2つの異なる組成物を個体に同時に、あるいは順次に投与することを含んでなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

65. 請求の範囲18の少なくとも1種の単離されたペプチドおよび製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる治療用組成物。

66. 治療的に有効量の請求の範囲65の組成物を個体に投与することからなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

67. 請求の範囲28の少なくとも1種の単離されたペプチドおよび製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる治療用組成物。

68. 治療的に有効量の請求の範囲67の組成物を個体に投与することからなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

69. 請求の範囲34の少なくとも1種の単離されたペプチドおよび製剤学的に許容されうる担体または希釈剤からなる治療用組成物。

70. 治療的に有効量の請求の範囲69の組成物を個体に投与することからなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

71. 請求の範囲18の少なくとも1種の単離されたペプチドのすべてまたは一部分および製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる治療用組成物。

72. 治療的に有効量の請求の範囲71の組成物を個体に投与することからなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

73. 治療的に有効量の請求の範囲71の少なくとも2つの異なる組成物を個体に同時に、あるいは順次に投与することからなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

74. 請求の範囲44の少なくとも1種の単離されたペプチドのすべてまたは一部分および製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる治療用組成物。

75. 治療的に有効量の請求の範囲74の組成物を個体に投与することからなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

76. 請求の範囲61の少なくとも1種の単離されたペプチドおよび

製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる治療用組成物。

77. 治療的に有効量の請求の範囲76の組成物を個体に投与することからなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を処置する方法。

78. 個体から得られた血液試料を請求の範囲1の少なくとも1種のペプチドと、血液成分と前記ペプチドとの結合のために適当な条件下に、一緒にし、そしてこのような結合が起こる程度を家ほこりダニに対する個体における感受性の指標として測定することを含んでなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を検出する方法。

79. T細胞の機能、T細胞の増殖またはそれらの組み合わせを評価することによって、結合が起こる程度を決定する請求の範囲78の方法。

80. 個体から得られた血液試料を請求の範囲18の少なくとも1種のペプチドと、血液成分と前記ペプチドとの結合のために適当な条件下に、一緒にし、そしてこのような結合が起こる程度を家ほこりダニに対する個体における感受性の指標として測定することを含んでなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を検出する方法。

81. T細胞の機能、T細胞の増殖またはそれらの組み合わせを評価することによって、結合が起こる程度を決定する請求の範囲80の方法。

82. 個体から得られた血液試料を請求の範囲38の少なくとも1種のペプチドのすべてまたは一部分と、血液成分と前記ペプチドとの結合のために適当な条件下に、一緒にし、そしてこのような結合が起こる程度を家ほこりダニに対する個体における感受性の指標として測定することからなる、個体における家ほこりダニに対する感受性を検出する方法。

83. T細胞の機能、T細胞の増殖またはそれらの組み合わせを評価することによって、結合が起こる程度を決定する請求の範囲82の方法。

84. 製剤学的に許容されうる担体または希釈剤および少なくとも2種類のペプチドを含んでなり、前記ペプチドの各々がダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属のタンパク質アレルゲンの少なくとも1つのT細胞エпитープを含んでなり、前記ペプチドがダーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*) 属の同一であるか、あるいは異なるタンパク質アレルゲンから誘導されている治療用組成物。

85. 前記ペプチドが、

- a) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27);
- b) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28);
- c) DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29);
- d) DP 1-22. 2 (配列識別番号: 30);
- e) DP 1-22. 3 (配列識別番号: 31);
- f) DP 1-22. 4 (配列識別番号: 32);
- g) DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33);
- h) DP 1-23. 2 (配列識別番号: 34);
- i) DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35);
- j) DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36);
- k) DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);
- l) DP 1-27. 1 (配列識別番号: 38);
- m) DP 1-28. 1 (配列識別番号: 39);
- n) DP 1-28. 2 (配列識別番号: 40);
- o) DP 1-1 (配列識別番号: 9);
- p) DF 1-1 (配列識別番号: 72);

- o') DP 11-2. 2 (配列識別番号: 60);
- p') DP 11-2. 3 (配列識別番号: 61);
- q') DP 11-21 (配列識別番号: 62);
- r') DP 11-22 (配列識別番号: 63);
- s') DP 11-26 (配列識別番号: 64);
- t') DP 11-26. 1 (配列識別番号: 65);
- u') DP 11-23 (配列識別番号: 66);
- v') DP 11-23. 1 (配列識別番号: 67);
- w') DP 11-24 (配列識別番号: 68);
- x') DP 11-25 (配列識別番号: 69);
- y') DP 11-25. 1 (配列識別番号: 70);
- z') DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71);
- a'') DF 11-1 (配列識別番号: 103);
- b'') DF 11-2 (配列識別番号: 104);
- c'') DF 11-13. 1 (配列識別番号: 105);
- d'') DF 11-3. 1 (配列識別番号: 106);
- e'') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107);
- f'') DF 11-4. 3 (配列識別番号: 108);
- g'') DF 11-15 (配列識別番号: 109);
- h'') DF 11-16 (配列識別番号: 110);
- i'') DF 11-17 (配列識別番号: 111);
- j'') DF 11-18 (配列識別番号: 112);
- k'') DF 11-19 (配列識別番号: 113);
- l'') DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114);

- q) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90);
- r) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91);
- s) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92);
- t) DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93);
- u) DF 1-22. 4 (配列識別番号: 94);
- v) DF 1-23. 1 (配列識別番号: 95);
- w) DF 1-23. 2 (配列識別番号: 96);
- x) DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97);
- y) DF 1-25. 2 (配列識別番号: 98);
- z) DF 1-26. 1 (配列識別番号: 99);
- a'') DF 1-27. 1 (配列識別番号: 100);
- b'') DF 1-28. 1 (配列識別番号: 101);
- c'') DF 1-28. 2 (配列識別番号: 102);
- d'') DP 11-20 (配列識別番号: 50);
- e'') DP 11-20. 1 (配列識別番号: 51);
- f'') DP 11-20. 2 (配列識別番号: 52);
- g'') DP 11-20. 3 (配列識別番号: 53);
- h'') DP 11-20. 4 (配列識別番号: 54);
- i'') DP 11-20. 5 (配列識別番号: 55);
- j'') DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56);
- k'') DP 11-1 (配列識別番号: 41);
- l'') DP 11-1. 1 (配列識別番号: 57);
- m'') DP 11-1. 2 (配列識別番号: 58);
- n'') DP 11-2. 1 (配列識別番号: 59);

m'') DF 11-21 (配列識別番号: 115); およ

び

n'') DF 11-22 (配列識別番号: 116)

から成る群より選択され、前記組成物が少なくとも1種のタンパク質アレルゲンのT細胞エпитープを含んでなり、前記T細胞エпитープの百分率が、家ほりダニのアレルゲンに対して感受性の個体に前記組成物を投与したとき、前記個体のT細胞が前記少なくとも1種のタンパク質アレルゲンに対して耐性化されるために十分であるようなものである、請求の範囲84の組成物。

86. 前記ペプチドが、

- a) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 27);
- b) DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33);
- c) DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37);
- d) DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56);
- e) DP 11-22 (配列識別番号: 63);
- f) DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71); およ

び

g) DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93)

から成る群より選択される、請求の範囲85の組成物。

87. a) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 29) および DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35);
- b) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27) および DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36);
- c) DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29) および

DP 1-1 (配列識別番号: 9) ;

d) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36) ;

e) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DP 1-23. 1 (配列識別番号: 39) ;

f) DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33) ;

g) DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36) ;

h) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33)、および DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36) ;

i) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 28)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36) ;

j) DP 1-21. 2 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36)、および DP 1-26. 1 (配列識別番号: 37) ;

t) DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35)、DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33)、および DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91) ;

u) DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35)、DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33)、および DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90) ;

v) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、および DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71) ;

w) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、および DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27) および DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29) ;

x) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、および DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33) ;

y) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56)、DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36) ;

k) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91) および DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92) ;

l) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90)、DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92)、および DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97) ;

m) DF 1-21. 2 (配列識別番号: 91)、DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92)、および DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97) ;

n) DF 1-1 (配列識別番号: 72) および DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92) ;

o) DF 1-1 (配列識別番号: 72)、DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92)、および DF 1-25. 1 (配列識別番号: 97) ;

p) DF 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DF 1-25. 1 (配列識別番号: 35) ;

q) DF 1-21. 1 (配列識別番号: 90)、DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92)、および DF 1-23. 1 (配列識別番号: 95) ;

r) DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、および DF 1-22. 1 (配列識別番号: 92) ;

s) DP 1-1 (配列識別番号: 9)、DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33)、DP 1-25. 1 (配列識別番号: 35)、および DF 1-1 (配列識別番号: 72) ;

: 29)、および DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36) ;

z) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DP 1-25. 2 (配列識別番号: 36) ;

a) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 1-21. 1 (配列識別番号: 27)、DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29)、および DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33) ;

b) DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配列識別番号: 71)、DP 1-1 (配列識別番号: 9)、および DP 1-22. 1 (配列識別番号: 29) ;

c) DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107) および DF 11-2 (配列識別番号: 104) ;

d) DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107) および DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114) ;

e) DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、DF 11-2 (配列識別番号: 104)、および DF 11-19. 1 (配列識別番号: 114) ;

f) DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、

DF 11-2 (配列識別 号: 104)、および DF
11-9 (配列識別番号: 86):
g') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、
および DF 1-21. 1 (配列識別 号: 90):
h') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、
DP 11-22 (配列識別番号: 63)、および DP
11-25. 2 (配列識別番号: 71): および
i') DF 11-4. 5 (配列識別番号: 107)、
DF 11-2 (配列識別番号: 104)、および DP
11-22 (配列識別番号: 63)

から成る群より選択されるペプチドの組み合わせを含んでなる、請求の
範囲 84 の組成物。

88. 次の組み合わせ: DP 1-21. 2 (配列識別番号: 27)、
DP 1-23. 1 (配列識別番号: 33)、DP 1-26. 1 (配
列識別番号: 37)、DP 11-20. 6 (配列識別番号: 56)、
DP 11-22 (配列識別番号: 63)、DP 11-25. 2 (配
列識別番号: 71)、および DF 1-22. 2 (配列識別番号: 93)
を含んでなる、請求の範囲 85 の組成物。

89. 家ほこりダニに対する感受性を処置するために有用な薬物の製
造における請求の範囲 84 の使用。

90. 家ほこりダニに対する感受性を処置するために有用な薬物の製
造における請求の範囲 85 の使用。

91. 家ほこりダニに対する感受性を処置するために有用な薬物の製
造における請求の範囲 86 の使用。

範囲 96 の修飾されたペプチド。

99. T細胞レセプター複合体に結合するが、このような結合のため
に必須ではないアミノ酸残基の少なくとも1つが置換されている、請求
の範囲 21 または 56 の修飾されたペプチド。

92. 家ほこりダニに対する感受性を処置するために有用な薬物の製
造における請求の範囲 88 の使用。

93. デーマトファゴイデス (*Dermatophagoides*)
属の少なくとも1種のタンパク質アレルゲンの少なくとも1種のペプチ
ドおよび製剤学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる治療用
組成物であって、前記組成物は前記少なくとも1種のタンパク質アレル
ゲンのT細胞エпитープを含んでなり、前記T細胞エпитープの百分率
が、家ほこりダニのアレルゲンに対して感受性の個体に前記組成物を投
与したとき、前記個体のT細胞が前記少なくとも1種のタンパク質
アレルゲンに対して耐性化されるために十分であるようなものである、
治療用組成物。

94. 前記タンパク質アレルゲンが Der p1: Der f1: D
er p11: および Der f1 から成る群より選択される、請求
の範囲 93 の治療用組成物。

95. 92. 家ほこりダニに対する感受性を処置するために有用な
薬物の製造における請求の範囲 93 の使用。

96. MHCタンパク質複合体に結合するが、このような結合のため
に必須ではないアミノ酸残基の少なくとも1つが置換されている、請求
の範囲 21 または 56 の修飾されたペプチド。

97. 前記アミノ酸残基がアラニン、グルタミン酸、およびメチルア
ミノ酸から成る群より選択されるアミノ酸で置換されている、請求の範
囲 96 の修飾されたペプチド。

98. MHCタンパク質複合体への結合のために必須であるアミノ酸
残基の少なくとも1つが保存的アミノ酸残基で置換されている、請求の

国際調査報告

PCT/US 92/08637

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification systems apply, indicate all)		International Application No.
According to International Patent Classification (IPC) or to Paris Patent Classification and IPC		
Int. Cl. 5 C12N15/12; C07K7/10;	A61K39/35; C07K15/08	C12N15/62; G01N33/53
B. FIELD OF INVENTION		
"Discusses Descriptive Section"		
"Classification System"		Classification System
Int. Cl. 5	C07K ;	C12N ; A61K
Discussions Selected other than the Descriptive Section to the extent that such Discussions are included in the Field of Invention		
II. SUMMARY OF THE INVENTION (To be filled in by the Applicant)		
Category *	Claims of Invention, if indicated, where appropriate, of the present invention	Reference to Claims No.†
X	ANNUAL REVIEW OF IMMUNOLOGY vol. 9, 1991, PALO ALTO, CA US pages 67 - 95 O'MEHIR, R.E. ET AL. 'The specificity and regulation of T-cell responsiveness to allergens' cited in the application see the whole article, especially page 71: 'Mapping of T-cell epitopes', epitope His(85)-Asp(109) ---	10, 14, 16-18 -/-
* "System comprising of three documents": "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" document containing the invention as claimed in the international filing date "C" document which may depend on priority claim(s) or which is used to establish the priority date of the invention or other (national) claims (as specified) "D" document referring to the international filing date but not used to establish the priority date of the invention		
† "A" document published after the international filing date and which may not be used to establish the priority date of the invention "B" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date "C" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "D" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "E" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "F" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "G" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "H" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "I" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "J" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "K" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "L" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "M" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "N" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "O" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "P" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "Q" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "R" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "S" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "T" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "U" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "V" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "W" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "X" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "Y" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date "Z" document of particular relevance, the claimed invention is contained in whole or in part in the international filing date but not in the international filing date		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Communication of the International Search		Date of Mailing of the International Search Report
18 JANUARY 1993		
International Searching Authority		Signature of International Officer
EUROPEAN PATENT OFFICE		ANDRÉS S.M.

International Application No. PCT/US 92/08637

18. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category	Character of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reference to Class No.
X	WO,A,8 810 297 (PRINCESS MARGARET CHILDREN'S MEDICAL RESEARCH FOUNDATION (INC.) ET AL.) 29 December 1988	16-18, 32-33, 65-66, 93-95
Y	see page 2, line 15 - line 28	22
A	see page 14 - page 15; example 4	1-20, 38-55, 61-66, 71-83, 93-95
Y	FR,A,2 437 837 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 30 April 1980 see the whole document	22
X	EP,A,0 410 848 (LABORATOIRE DES STALLERGENES) 30 January 1991 see the whole document	84,93-95
A	EP,A,0 445 971 (ASAHI BREWERIES, LTD.) 11 September 1991 see the whole document	62-77, 84-95
A	CLINICAL AND EXPERIMENTAL ALLERGY vol. 21, January 1991, pages 25 - 32 DILWORTH, R.J. ET AL. 'Sequence analysis of cDNA coding for a major house dust mite allergen, Der f I' cited in the application see the whole document	1,26-29, 32-33, 35-41, 44-55, 61-63, 67-68, 71-79, 84-86, 89-91, 93-95
P,X	WO,A,9 204 445 (THE WESTERN AUSTRALIAN RESEARCH INSTITUTE FOR CHILD HEALTH LTD.) 19 March 1992 see page 8, line 29 - page 9, line 30 see page 19 - page 24, line 8	1,4-9, 62-64, 84,89, 93-95

Form PCT/ISA/210 (Continuation of first sheet (1) of first sheet)

International Application No. PCT/US 92/08637

18. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category	Character of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reference to Class No.
P,X	JOURNAL OF IMMUNOLOGY vol. 148, no. 3, 1 February 1992, BALTIMORE US pages 738 - 745 YSSSEL, M. ET AL. 'T cell activation-inducing epitopes of the house dust mite allergen Der p 1' cited in the application see the whole article, and especially from page 743, last paragraph to the end	1,4-9
A	WO,A,9 106 571 (IMMUNOLOGIC PHARMACEUTICAL CORPORATION) 16 May 1991 see the whole document	

Form PCT/ISA/210 (Continuation of first sheet (1) of first sheet)

International Application No. PCT/US 92/08637

國際調查報告

Box I (Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet))

This international search report has not been elaborated in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claims 63-64, 66, 68, 70, 72-73, 75, 77, 89-92, 95 are directed to a method of treatment (diagnostic method practised on) the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 4(a).

Box II (Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet))

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not advise payment of any additional fee.
- ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first disclosed in the claims, as is covered by claims Nos.:

Remark on Priority: ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest, ☐ no protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (Continuation of first sheet (1) of first sheet)

International Application No. PCT/US 92/08637

國際調查報告

US 9208637
SA 65713

This report sets the same family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EPO file on the European Patent Office is to be so far as possible for those publications which are currently given for the purpose of information. 18/01/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-8810297	29-12-88	AU-A- 1959888 EP-A- 0362290 JP-T- 3501920	19-01-89 11-04-90 09-05-91
FR-A-2437837	30-04-80	US-A- 4234569 AT-B- 368006 AU-B- 523526 AU-A- 5111979 BE-A- 879173 CA-A- 1122525 CH-A- 648757 DE-A,C 2939557 GB-A,B 2034585 JP-A- 55115826 NL-A- 7907365 SE-A- 7908199	18-11-80 25-08-82 29-07-82 17-04-80 01-02-80 27-04-82 15-04-85 24-04-80 11-06-80 06-09-80 09-04-80 05-04-80
EP-A-0410848	30-01-91	FR-A- 2650181 CA-A- 2022033	01-02-91 28-01-91
EP-A-0445971	11-09-91	JP-A- 1254683 AU-A- 7127791	13-11-91 05-09-91
WO-A-9204445	19-03-92	AU-A- 8506291	30-03-92
WO-A-9106571	16-05-91	AU-A- 6733090 EP-A- 0500785	31-05-91 02-09-92

For more details about this report, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/93

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I
// C 1 2 Q 1/02		6807 -4 B	
(C 1 2 P 21/02			
C 1 2 R 1:19)			
C 0 7 K 99:00			

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, SE), AU, CA, FI, HU, JP, K R, NO

(72) 発明者 クオ, メイ-チヤング
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州01890ウ
 インチエスター・ゴツクスロード5
 (72) 発明者 ロジャーズ, ブルース・エル
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州02178ベ
 ルモント・リチャードソンロード54